

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Flunarizine CF 5 mg, capsules</b>	RVG 56977	
flunarizinedihydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 1 van 8</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flunarizine CF 5 mg, capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flunarizine CF 5 mg bevat flunarizinedihydrochloride overeenkomende met 5 mg flunarizine per capsule.

Bevat o.a. lactose. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule

Maat 4 oranje/donkergrijze capsule, bedrukt met 'flunarizine' en '5mg' in witte letters. De capsule bevat een wit tot crèmekleurig poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

- Profylaxe van migraine bij patiënten met frequente en ernstige aanvallen, die niet voldoende op een andere behandeling hebben gereageerd of bij wie een andere therapie aanleiding gaf tot niet aanvaardbare bijwerkingen.
- Symptomatische behandeling van vestibulaire vertigo ten gevolge van een vastgestelde functiestoornis van het vestibulaire systeem.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Volwassenen (18 jaar en ouder)*

#### Profylaxe van migraine

Startdosering:

Patiënten jonger dan 65 jaar: 10 mg per dag

Flunarizine dient voor het slapengaan te worden ingenomen. Als gedurende de behandeling depressieve symptomen, extrapiramidale stoornissen of andere onaanvaardbare bijwerkingen optreden, dient de behandeling gestopt te worden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Als 2 maanden na de start van de behandeling geen duidelijke verbetering is waargenomen dan reageert de patiënt niet op de flunarizinetherapie. De behandeling dient dan gestopt te worden.

Onderhoudsbehandeling:

Als de patiënt goed reageert en als de onderhoudsbehandeling nodig is, wordt het doseringsschema aangepast. Toediening dient dan alternerend (om de dag) te geschieden of gedurende 5 dagen, gevolgd door 2 achtereenvolgende dagen zonder behandeling.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW/015947	<b>Rev.</b> 7.3	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Flunarizine CF 5 mg, capsules</b>	RVG 56977	
flunarizinedihydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 2 van 8</b>

Zelfs als de profylaxe succesvol is en flunarizine goed wordt verdragen, dient de therapie na 6 maanden onderbroken te worden en pas opnieuw gestart te worden als de klachten weer optreden.

#### Vertigo

De dagdosis is hetzelfde als voor migraine, maar de startdosering dient niet langer gegeven te worden dan nodig is om de symptomen onder controle te brengen (meestal korter dan 2 maanden).

Als voor chronische vertigo binnen een maand of voor paroxismale vertigo binnen twee maanden geen duidelijke verbetering is waargenomen, dan reageert de patiënt niet op de therapie. De behandeling dient dan te worden gestopt.

#### *Speciale populaties*

##### Patiënten met nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

##### Patiënten met leverinsufficiëntie

Flunarizine wordt voornamelijk geëlimineerd door de lever. Er zijn geen gegevens over het gebruik van flunarizine bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er kan geen advies voor dosisaanpassing worden gegeven. Voorzichtigheid is geboden als flunarizine wordt toegediend aan patiënten met een verminderde leverfunctie.

##### Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De startdosering is 5 mg per dag.

##### Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

Flunarizine is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten die lijden aan een depressieve aandoening of met terugkerende depressie in de anamnese (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Pre-existerende symptomen van de ziekte van Parkinson of andere extrapiramidale stoornissen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De aanbevolen dosering dient niet overschreden te worden. Gedurende de therapie dienen de patiënten regelmatig te gecontroleerd te worden, met name bij onderhoudstherapie, zodat extrapiramidale bijwerkingen of depressieve symptomen tijdig onderkend worden en de behandeling afgebroken kan worden.

Als het therapeutisch effect gedurende de onderhoudsbehandeling afneemt, dient de behandeling eveneens onderbroken te worden (zie rubriek 4.2).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW/015947	<b>Rev.</b> 7.3	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Flunarizine CF 5 mg, capsules</b>	RVG 56977	
flunarizinedihydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 3 van 8</b>

In zeldzame gevallen kan de lusteloosheid progressief toenemen tijdens flunarizine-therapie. De therapie dient dan afgebroken te worden.

Flunarizine is niet geschikt voor het onmiddellijk afbreken van een migraine-aanval of vertigo-aanval.

Gezien de lange eliminatie-halfwaardetijd van flunarizine zal het na het staken van de therapie een aantal weken duren voordat de flunarizine volledig geëlimineerd is.

#### Ouderen

Behandeling met flunarizine kan aanleiding geven tot extrapiramidale en depressieve symptomen en kan een onderliggende ziekte van Parkinson demaskeren, met name bij oudere patiënten. Met dient dan ook voorzichtig te zijn bij toepassing van flunarizine bij deze patiënten.

#### Pediatrische patiënten

Flunarizine dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, aangezien er twijfels zijn over de veiligheid in deze leeftijdsgroep.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Bij gelijktijdig gebruik van flunarizine met alcohol, slaapmiddelen of tranquillizers kan als bijwerking excessieve sedatie optreden.

Flunarizine is niet gecontra-indiceerd bij patiënten die  $\beta$ -blokkers gebruiken.

Er is geen wederzijdse farmacokinetische interactie tussen flunarizine en topiramaat. Tijdens gelijktijdige toediening van flunarizine met topiramaat 50 mg elke 12 uur werd een toename in de systemische blootstelling aan flunarizine bij migrainepatiënten waargenomen van 16%, tegen 14% bij patiënten die alleen met flunarizine werden behandeld.

Langdurige toediening van flunarizine had geen invloed op de beschikbaarheid van fenytoïne, carbamazepine, valproaat of fenobarbital. De plasmaconcentraties van flunarizine waren over het algemeen lager bij patiënten met epilepsie die inducerende anti-epileptica gebruikten dan bij gezonde personen die dezelfde doseringen kregen. De plasma-eiwitbinding van carbamazepine, valproaat en fenytoïne wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening met flunarizine.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### *Zwangerschap*

Er zijn voor flunarizine geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

#### *Lactatie*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW/015947	<b>Rev.</b> 7.3	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Flunarizine CF 5 mg, capsules</b>	RVG 56977	
flunarizinedihydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 4 van 8</b>

Het is niet bekend of flunarizine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat flunarizine in melk wordt uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met flunarizine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat slaperigheid kan optreden, vooral in het begin van de behandeling, is voorzichtigheid geboden bij deelname aan het verkeer of bij het bedienen van machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van flunarizine werd geëvalueerd bij 247 proefpersonen behandeld met flunarizine die deelnamen aan twee placebocontroleerde klinische studies bij behandeling van draaiduizeligheid en migraine en bij 476 proefpersonen behandeld met flunarizine die deelnamen aan twee vergelijkende gecontroleerde klinische studies bij de behandeling van draaiduizeligheid en/of migraine. Gebaseerd op de gepoolde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies zijn de meest voorkomende ( $\geq 4\%$  incidentie) bijwerkingen:

- gewichtstoename (11%),
- slaperigheid (9%),
- depressiviteit (5%),
- toegenomen eetlust (4%),
- rhinitis (4%).

De bijwerkingen (inclusief bovengenoemde bijwerkingen), afkomstig uit klinisch onderzoek en postmarketing gegevens, zijn onderverdeeld per systeem/orgaanklasse en als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		rhinitis		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		versterkte eetlust		
<b>Psychische stoornissen</b>		depressie; slapeloosheid	symptoom van depressie; slaapstoornis; apathie; angst	

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW/015947	<b>Rev.</b> 7.3	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Flunarizine CF 5 mg, capsules</b>	RVG 56977	
flunarizinedihydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 5 van 8</b>

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		slaperigheid	ongewone coördinatie; desoriëntatie; lethargie; paresthesie; rusteloosheid; traagheid; tinnitus; torticollis	akathisie; bradykinesie; tandradfenomeen; dyskinesie; essentiële tremor; extrapiramidale stoornis; parkinsonisme; sedatie; tremor
<b>Hartaandoeningen</b>			hartkloppingen	
<b>Bloedvataandoeningen</b>			hypotensie	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		obstipatie; maagklachten; misselijkheid	darmobstructie; droge mond; maagdarmstoornis	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			hyperhidrose	erytheem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		spierpijn	spierspasmen; spiertrekkingen	spierstijfheid
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		onregelmatige menstruatie; pijn in de borsten	menorragie; menstruatiestoornis; oligomenorrhoea; borsthypertrofie; verminderd libido	galactorroe
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		vermoeidheid	gegeneraliseerd oedeem; perifere oedeem; asthenie	
<b>Onderzoeken</b>	gewichtstoename			

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Bij enkele gevallen van acute overdosering (tot 600 mg in een inname) werden als symptomen vermeld: sedatie, agitatie en tachycardie.

De behandeling van acute overdosering bestaat uit toediening van actieve kool, opwekken van braken en/of spoelen van de maag en ondersteunende maatregelen. Er is geen antidotum bekend.

### **5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Vertigomiddelen, ATC-code: N07CA03.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW/015947	<b>Rev.</b> 7.3	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Flunarizine CF 5 mg, capsules</b>	RVG 56977	
flunarizinedihydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 6 van 8</b>

Flunarizine behoort tot de groep van calcium overload blockers. Deze stoffen gaan een excessieve stijging tegen van de intracellulaire calciumconcentratie in een pathofysiologische situatie (zoals weefselhypoxie/ischemie) door remming van de overmatige calciuminstroom.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Flunarizine wordt goed geabsorbeerd (>80%) uit het maagdarmkanaal, met een piekplasmaconcentratie binnen 2 tot 4 uur na inname. Bij een verlaagde zuurtegraad (verhoogde pH) in de maag kan de biologische beschikbaarheid enigszins verlaagd zijn:  $C_{max}$  en AUC wordt respectievelijk met 34% en 19% verminderd (zie rubriek 4.5).

### Distributie

Flunarizine is voor meer dan 99% gebonden aan plasma-eiwitten. Het heeft een groot verdelingsvolume van ongeveer 78 l/kg Flunarizine passeert de bloedhersenbarrière snel; de concentraties in de hersenen zijn ongeveer 10 maal zo hoog als in plasma.

### Biotransformatie

Flunarizine wordt in de lever omgezet in minstens 15 metabolieten. De primaire afbraakroute vindt plaats via CYP2D6.

### Eliminatie

Flunarizine wordt voornamelijk geëlimineerd in de vorm van het oorspronkelijke geneesmiddel en zijn metabolieten met de feces via de gal. Binnen 24 tot 48 uur na toediening wordt ongeveer 3 tot 5% van de toegediende dosis flunarizine geëlimineerd in de feces als oorspronkelijke stof en metabolieten en minder dan 1% wordt uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel in de urine. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is sterk wisselend, variërend van 5 tot 15 uur bij de meeste personen na een eenmalige dosis. Sommige personen vertonen gedurende langere tijd (tot 30 dagen) een meetbare plasmaconcentratie flunarizine (>0,5 ng/ml), mogelijk als gevolg van herverdeling van het geneesmiddel vanuit andere weefsels.

### Herhaalde dosering

De plasmaconcentraties van flunarizine bereiken de steady-state na ongeveer 8 weken bij eenmaaldaagse herhaalde inname en zijn ongeveer 3 keer zo hoog als na een enkele inname wordt gezien. De flunarizineconcentraties in de steady-state zijn bij een dosisbereik van 5 tot 30 mg evenredig met de dosis.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

- lactose
- maïszetmeel

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW/015947	<b>Rev.</b> 7.3	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Flunarizine CF 5 mg, capsules</b>	RVG 56977	
flunarizinedihydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 7 van 8</b>

- talk
- colloïdaal watervrij silica (E551).

Capsulewand:

- titaandioxide (E171)
- erytrosine (E127)
- zwart ijzeroxide (E172)
- chinolinegeel (E104)
- indigo karmijn (E132)
- gelatine.

De capsules kunnen zijn voorzien van een opdruk met witte inkt die bevat:

- schellak (E904)
- titaandioxide (E171)
- propyleenglycol (E490).

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tablettencontainers van 50, 56, 100, 200, 250, 300, 500, 750 en 1000 capsules.

Blisterverpakkingen met 10 en 14 capsules in een blisterverpakking, verpakt in veelvouden van 10 en 14 capsules.

EAV-verpakkingen met 50 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

## 7. HOUDER VOOR DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtsstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW/015947	<b>Rev.</b> 7.3	<b>Approved</b> MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Flunarizine CF 5 mg, capsules</b>	RVG 56977	
flunarizinedihydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1 / 8 van 8

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 56977

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juni 1988

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 13 juni 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 28 juli 2021

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW/015947	<b>Rev.</b> 7.3	<b>Approved</b> MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------