



HENNIG

Flunavert® 5 mg Hartkapseln
Flunavert® 10 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Flunavert® 5 mg Hartkapseln
Flunavert® 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Flunarizindihydrochlorid

Flunavert® 5 mg Hartkapseln

1 Hartkapsel enthält 5,9 mg Flunarizindihydrochlorid, entsprechend 5 mg Flunarizin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 80 mg Lactose

Flunavert® 10 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Flunarizindihydrochlorid

1 Hartkapsel enthält 11,8 mg Flunarizindihydrochlorid, entsprechend 10 mg Flunarizin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 160 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Flunavert® 5 mg Hartkapseln

Hartkapseln mit weißem Ober- und Unterteil

Flunavert® 10 mg Hartkapseln

Hartkapseln mit weißem Ober- und Unterteil

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von fachärztlich abgeklärtem vestibulärem Schwindel infolge von anhaltenden Funktionsstörungen des Gleichgewichtsapparates (Vestibularapparates).

Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

1. Zur symptomatischen Behandlung vestibulären Schwindels:

Flunavert® 5 mg Hartkapseln

Anfangsdosis

bei Patienten unter 65 Jahren:

10 mg Flunarizin (= 2 Hartkapseln zu 5 mg oder 1 Hartkapsel zu 10 mg)
abends verabreichen

bei Patienten über 65 Jahren:

5 mg Flunarizin (= 1 Hartkapsel zu 5 mg)
abends verabreichen

Flunavert® 10 mg Hartkapseln

Anfangsdosis

bei Patienten unter 65 Jahren:

10 mg Flunarizin (= 1 Hartkapsel zu 10 mg)
abends verabreichen

bei Patienten über 65 Jahren:

5 mg Flunarizin
(= 1 Hartkapsel zu 5 mg)
abends verabreichen

Erhaltungsdosis

Spricht der Patient auf die Behandlung an und ist die Weiterbehandlung erforderlich, sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem der Patient Flunarizin nur jeden 2. Tag einnimmt oder der Patient 5 Tage Flunarizin einnimmt mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen.

Die angegebenen Tagesdosen sind nicht zu überschreiten.

2. Zur Prophylaxe von Vasospasmen bei Migräneanfällen:

Es gelten die gleichen Dosierungsrichtlinien wie zur symptomatischen Behandlung des vestibulären Schwindels.

Art und Dauer der Anwendung

Die Anfangsdosis sollte nicht länger verabreicht werden als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als 2 Monate).

Ist nach 1 Monat der Behandlung eines chronischen vestibulären Schwindels oder nach 2 Monaten der Behandlung eines paroxysmalen Schwindels kein wesentlicher therapeutischer Nutzen erkennbar, ist der Patient als Non-Responder anzusehen und die Behandlung mit Flunarizin zu beenden.

Sollten während der Behandlung depressive Verstimmungen, extrapyramidale Symptome oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, ist die Behandlung mit Flunarizin zu beenden.

Lässt während der Behandlung der therapeutische Effekt nach, ist die Behandlung mit Flunarizin abzubrechen.

Selbst wenn die prophylaktische Weiterbehandlung erfolgreich und gut vertragen wurde, sollte die Behandlung spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Flunavert® darf nicht angewendet werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit Morbus Parkinson sowie in der Vorgeschichte aufgetretenen Störungen des extrapyramidalen Systems (siehe Abschnitt 4.8)
- in der akuten Phase eines Schlaganfalls (zerebraler Insult)
- und aus der Vorgeschichte bekannten depressiven Syndromen (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Wegen unzureichender Erfahrungen ist die Anwendung von Flunarizin bei Kindern auszuschließen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In seltenen Fällen kann die aufgetretene Müdigkeit während der Behandlung mit Flunarizin ständig weiter zunehmen. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Flunarizin abzubrechen.

Die Patienten sind aufzufordern, in regelmäßigen Zeitabständen zur Untersuchung

zu erscheinen, damit extrapyramidale und depressive Symptome frühzeitig erkannt und die Behandlung rechtzeitig abgebrochen werden kann.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Flunavert® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol, Schlafmitteln oder anderen Beruhigungsmitteln (Tranquilizer) kann die sedierende Wirkung von Flunarizin verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln gegen Krampfanfälle (Antikonvulsiva) kann die Verstoffwechselung von Flunarizin beschleunigt sein.

Interaktionen mit Beta-Rezeptorenblockern wurden nicht beobachtet. Berichte über weitere Interaktionen liegen nicht vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da bisher darüber keine Erfahrungen beim Menschen vorliegen, ist während der Schwangerschaft der Nutzen einer Behandlung gegen die möglichen Risiken sorgfältig abzuwägen.

Eine Anwendung in der Stillzeit sollte unterbleiben, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht und die möglichen Auswirkungen auf den Säugling nicht bekannt sind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Besonders zu Beginn der Behandlung kann durch die auftretende Schläfrigkeit auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch dieses Arzneimittels das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 10\%$

Häufig: $\geq 1\% - < 10\%$

Gelegentlich: $\geq 0,1\% - < 1\%$

Selten: $\geq 0,01\% - < 0,1\%$

Sehr selten: $< 0,01\%$, einschl. Einzelfälle
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig treten, im Allgemeinen vorübergehend, Gewichtszunahme mit oder ohne erhöhten Appetit (11 %) auf.

Psychiatrische Erkrankungen

Während der Langzeitbehandlung traten folgende schwerwiegende Nebenwirkungen auf:

Depressive Verstimmungen, insbesondere bei Frauen mit Depression in der Vorgeschichte;



In seltenen Fällen wurden zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Angstzustände berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig, im Allgemeinen vorübergehend, tritt Benommenheit (20 %) auf.

Während der Langzeitbehandlung traten folgende schwerwiegende Nebenwirkungen auf:

Störungen der unwillkürlichen Bewegungsabläufe (extrapyramidal-motorische Symptome) wie verlangsamter Bewegungsablauf (Bradykinesie), Erhöhung der Muskelspannung (Rigidität), Zittern (Tremor), Störung im Gesichts- und Mundbereich (orofaziale Dyskinesie) und Bewegungsarmut (Akinesie) sowie die Unfähigkeit sitzen zu bleiben, verknüpft mit quälend erlebter Unruhe (Akatheisie), die bevorzugt bei älteren Patienten beobachtet wurden.

Selten sind Kopfschmerzen berichtet worden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

In seltenen Fällen wurden gastrointestinale Nebenwirkungen wie Sodbrennen, Übelkeit, Magenschmerzen berichtet. Sehr selten wurde Ümundtrockenheit beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten wurde über Hautrötung berichtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr selten wurde über Muskelschmerzen berichtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr selten wurde von einer Absonderung milchiger Flüssigkeit aus der Brust (Galaktorrhö) berichtet – insbesondere wurde dies bei Frauen beobachtet, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva einnahmen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig, im Allgemeinen vorübergehend, Müdigkeit (20 %)

Selten Asthenie (allgemeine Schwäche).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde von einigen wenigen Fällen akuter Überdosierung nach Einnahme von bis zu 600 mg Flunarizin berichtet.

Symptome einer Überdosierung

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften sind Sedierung und Asthenie zu erwarten. Beobachtete Symptome bei Überdosierungen äußern sich in Verstärkung der zentralnervösen Symptome (siehe Neben-

wirkungen) wie Müdigkeit, Asthenie sowie Tremor, Agitation und Tachykardie.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Es gelten die allgemein üblichen Behandlungsrichtlinien für Intoxikationen wie induziertes Erbrechen und/oder Magenspülung, die Verabreichung von Aktivkohle und andere unterstützende Maßnahmen. Flunarizin ist nicht dialysierbar (hohe Gewebsbindung, Plasmaeiweißbindung liegt über 90 %).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumantagonist
ATC-Code: N07CA03

Flunarizin ist ein difluoriertes Derivat von Piperazin.

Der präzise Wirkmechanismus von Flunarizin auf biochemischer Ebene sowie seine Rezeptorenspezifität und -affinität sind bislang nicht definitiv geklärt worden.

In verschiedenen pharmakologischen Tiermodellen wurde gezeigt, dass Flunarizin den stimulierten transmembranösen Einstrom von Calciumionen ins Zellinnere, insbesondere in die Muskelzellen der glatten Gefäßmuskulatur, hemmen kann. Flunarizin gehört zu den Calciumantagonisten der Klasse IV nach WHO-Definition.

Durch diesen Mechanismus lässt sich möglicherweise die Reduzierung der experimentell induzierten Vasokonstriktion erklären. Der Umfang der Hemmung des Calciumeinstroms war abhängig vom Gefäßursprung, Art des angewendeten Stimulus und Tierspezies.

Es kann angenommen werden, dass Flunarizin beim Menschen unter pathologischen Bedingungen, die mit vermehrtem Einstrom von Calciumionen einhergehen, einen spasmolytischen Effekt an der Gefäßwand zeigen kann, der u. U. von klinischer Bedeutung sein könnte.

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Flunarizin auf die vestibulären Funktionen wurden aufgrund tierexperimenteller klinischer Untersuchungsergebnisse zahlreiche Hypothesen in Betracht gezogen.

Neben den calciumantagonistischen zeigte Flunarizin tierexperimentell antihistaminische, antikonvulsive und antiarrhythmische Eigenschaften, deren klinische Relevanz bislang nicht bekannt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Pharmakokinetik

Maximale Plasmakonzentrationen von Flunarizin werden 2–4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Plasmaspiegel von Flunarizin sind durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet. Im steady-state, der nach 5–6 Wochen erreicht wird, liegen die Plasmaspiegel in einem Bereich zwischen 39 und 115 ng/ml.

Das Verteilungsvolumen beträgt 43,2 l/kg. Flunarizin ist zu mehr als 90 % an Plasma-

proteine gebunden. Der Wirkstoff unterliegt einem hohen First-pass-Effekt.

Die Metabolisierungswege wurden beim Menschen nicht untersucht. Im Tierversuch ergaben sich als wesentliche metabolische Abbaupfade die oxydative N-Dealkylierung, die aromatische Hydroxylierung sowie Glukuronidierung.

Die Eliminationswege sind beim Menschen nicht bekannt. Im Tierversuch wurden 40%–80 % einer Dosis biliär ausgeschieden; unverändertes Flunarizin fand sich bis 0,1 % im Urin. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Funktionsstörungen der Leber und Nieren wurde beim Menschen nicht untersucht.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt beim Menschen bei etwa 18 Tagen.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat Flunavert® 5 mg	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [ng/ml]:	25,9 ± 10,7	25,4 ± 5,95
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) [h]:	2,5	2,0
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) [ng × h/ml]:	287,9 ± 163,5	269,2 ± 118,8

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung auf Seite 3).

Studienergebnis:

Bioäquivalenz zwischen Test- und Referenzpräparat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die mittlere orale LD_{50} lag bei den untersuchten Spezies Maus, Ratte, Meeresschweinchen oberhalb 250 mg/kg.

Überdosierungserscheinungen waren hauptsächlich zentralnervösen Ursprungs (z. B. Ptose, Ataxie, Sedierung, Tremor, Krämpfe).

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Chronische Toxizitätsuntersuchungen wurden an Ratten über 3, 6, 12 und 18 Monate, an Hunden über 3 und 12 Monate durchgeführt. In Untersuchungen mit hoher Dosierung wurden beim Hund Veränderungen der Gingiva, bei der Ratte Missbildungen der Schneidezähne, Veränderungen an der Leber und der Lunge beobachtet.



HENNIG

Flunavert® 5 mg Hartkapseln
Flunavert® 10 mg Hartkapseln

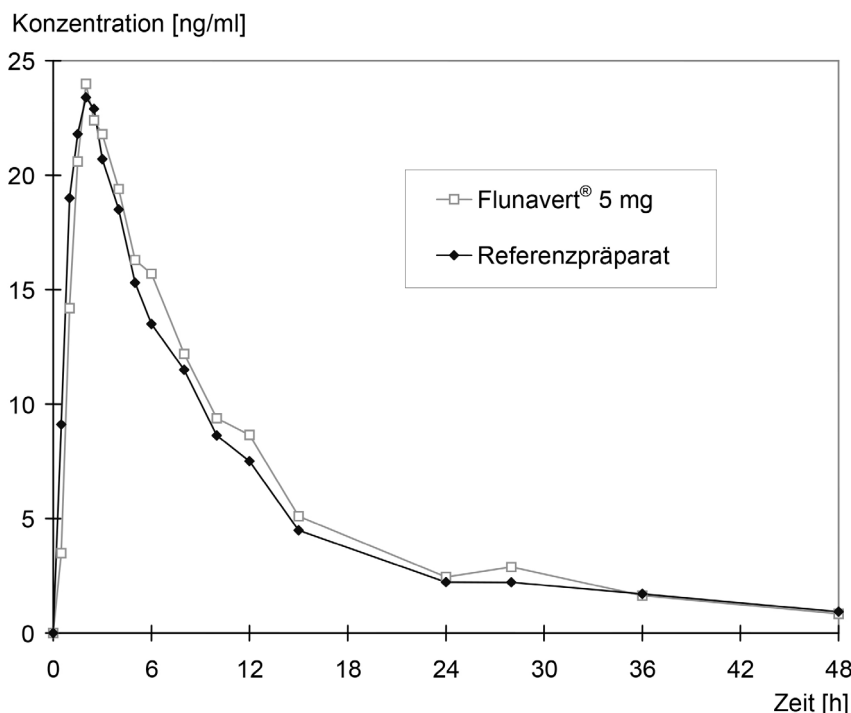


Abbildung: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Flunavert® 5 mg im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (n = 18)

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Ausreichende Mutagenitätsuntersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene Wirkungen für Flunarizin.

Aus Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte ergaben sich keine Hinweise auf primäre tumorerzeugende Eigenschaften von Flunarizin.

Reproduktionstoxizität

Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität ergaben sich erst im für Elterntiere (Ratte) toxischen Dosisbereich. Weder bei Ratten noch bei Kaninchen wurden spezielle teratogene Effekte beobachtet. Im maternaltoxischen Dosisbereich zeigten sich embryonale Wirkungen bei Kaninchen ab einer Dosis von 10 mg/kg KG, bei Ratten ab 40 mg/kg KG.

Fetoletale Wirkungen und eine verminderte Überlebensrate der Jungtiere fanden sich bei Ratten nach Verabreichung von 40 mg/kg KG während der Späträchtigkeit und der Laktation. Flunarizin/Metaboliten gehen in geringer Konzentration durch die Plazenta auf die Embryo/Feten über. Bei Hunden wurden hohe Konzentrationen in der Muttermilch nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisquellstärke, Gelatine, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Titandioxid E 171.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flunavert® 5 mg Hartkapseln

OP mit 20 Hartkapseln

OP mit 50 Hartkapseln

OP mit 100 Hartkapseln

Flunavert® 10 mg Hartkapseln

OP mit 20 Hartkapseln

OP mit 50 Hartkapseln

OP mit 100 Hartkapseln

„Unverkäufliches Muster“ mit 20 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG

Liebigstraße 1-2

65439 Flörsheim am Main

Telefon: (0 61 45) 5 08-0

Telefax: (0 61 45) 5 08-1 40

E-Mail: info@hennig-am.de

Internet: www.hennig-am.de

8. ZULASSUNGNUMMERN

Flunavert® 5 mg Hartkapseln

10752.00.00

Flunavert® 10 mg Hartkapseln

10753.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Flunavert® 5 mg Hartkapseln

Datum der Erteilung der Zulassung:

20.03.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.05.2002

Flunavert® 10 mg Hartkapseln

Datum der Erteilung der Zulassung:

23.02.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.05.2002

10. STAND DER INFORMATION

07/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt