

**HENNIG****Flunavert® 5 mg/10 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Flunavert® 5 mg Hartkapseln
Flunavert® 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Flunarizin

Flunavert® 5 mg Hartkapseln
1 Hartkapsel enthält 5 mg Flunarizin (als Dihydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
80 mg Lactose

Flunavert® 10 mg Hartkapseln
1 Hartkapsel enthält 10 mg Flunarizin (als Dihydrochlorid).

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

Dosierung

1. Zur symptomatischen Behandlung vestibulären Schwindels:

Anfangsdosis
bei Patienten unter 65 Jahren: 10 mg Flunarizin
(= 1 Hartkapsel zu 10 mg oder 2 Hartkapseln zu 5 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 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 abbrechen.

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit vorbestehenden Symptomen von Morbus Parkinson oder anderen extrapyramidalen Erkrankungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Patienten mit bestehenden depressiven Syndromen oder aus der Vorgeschichte bekannten rezidivierenden depressiven Syndromen (siehe Abschnitte 4.4 und 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

Flunarizin kann extrapyramidale und depressive Symptome verursachen und Symptome von Parkinsonismus erkennbar machen, besonders bei älteren Patienten. Es sollte daher bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden. 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.

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

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.

Die Pharmakokinetik von Flunarizin wurde von Topiramaten nicht beeinflusst. Nach wiederholter Gabe bei Migräne-Patienten erhöhte sich die systemische Flunarizin-Exposition um 14 %. Wenn Flunarizin gleichzeitig mit Topiramaten 50 mg alle 12 Stunden angewendet wurde, erhöhte sich die systemische Exposition bei wiederholter Gabe um 16 %. Die Steady-state-Pharmakokinetik von Topiramaten wurde von Flunarizin nicht beeinflusst.

Die Langzeitanwendung von Flunarizin war ohne Auswirkung auf die Phenytoin-, Carbamazepin-, Valproat- oder Phenobarbital-Verfügbarkeit. Die Plasmakonzentrationen von Flunarizin waren bei Epilepsie-Patienten, die diese Antiepileptika einnahmen, generell niedriger im Vergleich zu gesunden Personen, die ähnliche Dosen erhielten. Die Plasmaproteinbindung von Carbamazepin, Valproat und Phenytoin wird durch die gleichzeitige Anwendung von Flunarizin nicht beeinflusst.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von Flunarizin bei schwangeren Frauen. In Tierversuchen gab es jedoch Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Effekte in der Schwangerschaft, der embryonalen/fetalen Entwicklung, bei der Geburt oder in der postnatalen Entwicklung. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Flunarizin während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Flunarizin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In Tierversuchen gab es jedoch Hinweise auf einen Übergang von Flunarizin in die Muttermilch. Die Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen werden sollte oder ob die Behandlung mit Flunarizin fortgesetzt oder beendet wird, sollte unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für den Säugling und der Vorteile einer Behandlung der Mutter getroffen werden.

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.

Flunavert® 5 mg/10 mg Hartkapseln



HENNIG

Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Flunarizin wurde bei 247 mit Flunarizin behandelten Personen ausgewertet, die an zwei Placebo-kontrollierten Studien zur Behandlung von Schwindel bzw. Migräne teilnahmen. Weiterhin bei 476 mit Flunarizin behandelten Personen, die an zwei kontrollierten klinischen Studien versus Vergleichsmedikation zur Behandlung von Schwindel und/oder Migräne teilnahmen. Basierend auf den gesammelten Sicherheitsdaten dieser klinischen Studien waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 4\%$ Häufigkeit; mit Angabe der prozentualen Häufigkeit): Gewicht erhöht (11%), Somnolenz (9%), Depression (5%), Appetitsteigerung (4%) und Rhinitis (4%).

Die folgende Liste enthält Nebenwirkungen (inklusive der oben erwähnten), die entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung unter Flunarizin-Behandlung berichtet wurden.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind folgendermaßen gruppiert:

- Sehr häufig: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
- Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

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 Nebenwirkungen) 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, Plasmaeweißbindung liegt über 90%).

sehr häufig	häufig	gelegentlich	nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
	Rhinitis		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
	Appetitsteigerung		
Psychiatrische Erkrankungen			
	Depressionen, Schlaflosigkeit	depressive Verstimmung, Schlafstörung, Apathie, Angst	
Erkrankungen des Nervensystems			
	Somnolenz	Koordination gestört, Orientierungsstörung, Lethargie, Parästhesie, Unruhe, Trägheit, Tinnitus, Torticollis,	Akathisie, Bradykinesie, Negro-Zeichen, Dyskinesie, essentieller Tremor, extrapyramidale Erkrankung, Parkinsonismus, Sedierung, Tremor
Herzerkrankungen			
		Palpitationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
	Obstipation, Magenbeschwerden, Übelkeit	Darmobstruktion, Mundtrockenheit, gastrointestinale Erkrankung, Dyspepsie	
Erkrankungen des Haut und des Unterhautzellgewebes			
		Hyperhidrosis	Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
	Myalgie	Muskelspasmen, Muskelzucken	Muskelrigidität
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
	Menstruation unregelmäßig, Brustschmerz	Menorrhagie, menstruelle Erkrankung, Oligomenorrhoe, Brusthypertrophie, Libido vermindert	Galaktorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
	Fatigue	Generalisierte Ödeme, Ödem peripher, Asthenie	
Untersuchungen			
Gewicht erhöht			

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 Tierart.

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 klini-



scher 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

Resorption

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.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 43,2 l/kg. Flunarizin ist zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden. Der Wirkstoff unterliegt einem hohen First-pass-Effekt.

Biotransformation

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

Elimination

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	Referenz- präparat
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-t}) [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).

Studienergebnis:

Bioäquivalenz zwischen Test- und Referenzpräparat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die mittlere orale LD₅₀ lag bei den untersuchten Spezies Maus, Ratte, Meerschweinchen 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.

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 Spätträchtigkeit 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
„Unverkäufliches Muster“ mit 20 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.

Konzentration [ng/ml]

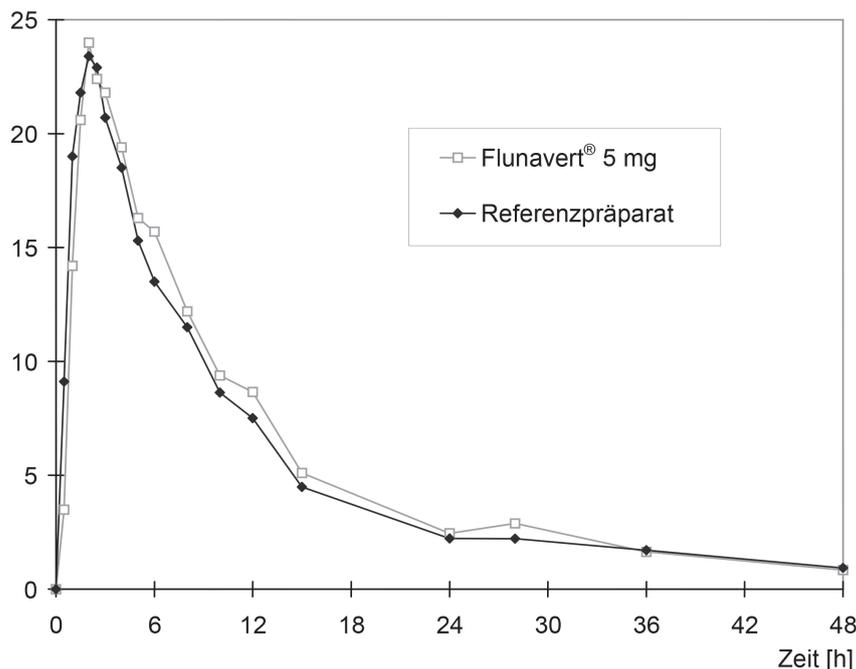


Abb.: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Flunavert® 5 mg im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (n = 18)



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. ZULASSUNGSNUMMERN

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

02/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt