



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FLUNARIZINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el vértigo.

Código ATC: N07CA03.

3.1. Farmacodinamia

La flunarizina es un agente difenilpiperazina-derivado con actividad bloqueante de los canales de calcio. Inhibe el flujo de calcio a través de los canales de calcio en las membranas de las células sobre las que ejerce su acción. Dicho efecto, sin embargo, se limita a situaciones en las que se genera un ingreso excesivo de calcio (inducido por isquemia, hipoxia, aminas vasoactivas o neurotransmisores como serotonina) que conduce a la acumulación o sobrecarga intracelular del ión y consecuente posibilidad de daño celular irreversible. El efecto sobre la homeostasis del calcio en condiciones normales es mínimo o nulo.

La acción de la flunarizina es selectiva sobre las células de la vasculatura cerebral y periférica (inhibición del proceso contráctil) e insignificante, a dosis terapéuticas, sobre las células miocárdicas. En modelos experimentales, no obstante, con concentraciones elevadas se ha observado un ligero efecto inotrópico/cronotrópico negativo.

Existe evidencia también de selectividad de la flunarizina por los glóbulos rojos y, en tal sentido, se ha demostrado que al reducir la entrada excesiva de calcio a la célula impide los cambios bioquímicos calcio-inducidos a nivel de membrana que ocasionan la pérdida de la deformabilidad celular. Como resultado, favorece la deformabilidad del eritrocito, disminuye la viscosidad sanguínea y mejora la microcirculación.

La experiencia clínica ha demostrado su eficacia en el tratamiento de afecciones del sistema vestibular, en enfermedad vascular periférica oclusiva y en la profilaxis de la migraña.

Aunque se desconoce su mecanismo de acción en la prevención de las crisis de migraña, se cree que al bloquear el flujo de calcio inducido por hipoxia (en la fase prodrómica) a las células vasculares cerebrales, evita la vasoconstricción y la





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

resultante vasodilatación secundaria que da lugar a la cefalea característica de la condición.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Luego de su administración por vía oral la flunarizina se absorbe en un 80% en el tracto gastrointestinal generando concentraciones plasmáticas que alcanzan su estado estable a las 5 o 6 semanas con el uso diario. Bajo condiciones de acidez gástrica reducida la biodisponibilidad puede ser moderadamente más baja.

Distribución

Se une a proteínas plasmáticas en un 99% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd: 43,2 L/kg) incluyendo líquido cefalorraquídeo donde alcanza concentraciones hasta 10 veces superiores a la plasmática. En modelos animales se excreta en la leche materna y atraviesa la placenta, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.

Biotransformación

Flunarizina se metaboliza en el hígado en al menos 15 metabolitos. La principal vía metabólica es CYP2D6.

Eliminación

Flunarizina se elimina principalmente como fármaco sin transformar y sus metabolitos se eliminan a través de las heces por la bilis. Dentro de las 24 a 48 horas después de la administración, aproximadamente del 3 al 5% de la dosis administrada de flunarizina se elimina por las heces como fármaco sin transformar y sus metabolitos, y < 1% se excreta como fármaco inalterado por la orina. Su semivida de eliminación terminal es muy variable, con un intervalo de 5 a 15 horas en la mayoría de los sujetos individuales después de una dosis única.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar potencial el carcinogénico de la flunarizina mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas (test de Ames para *Salmonella*, ensayo de intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos, ensayo de recesivo letal ligado al sexo en *Drosophila melanogaster* y ensayo de micronúcleos de rata). En los estudios de reproducción no se evidenció teratogenicidad ni alteraciones o trastornos de la fertilidad. Sin embargo, en ratas preñadas expuestas a dosis 150 a 400 veces mayores a la dosis usada en humanos se observó embriotoxicidad y disminución del número de crías por camada.

4. INDICACIONES

Tratamiento de afecciones vestibulares, como síndrome de Meniere.

Tratamiento de afecciones vasculares periféricas.

Tratamiento profiláctico de la migraña.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

10 mg una vez al día.

Mayores de 65 años: 5 mg/día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis usuales establecidas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal/hepática/edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de flunarizina en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con medio vaso con agua, fuera de las comidas y preferiblemente en la noche.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Rinitis.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento del apetito, aumento de peso.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio, somnolencia.

Poco frecuentes: Síntoma depresivo, trastorno del sueño, apatía, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Somnolencia.

Poco frecuentes: Coordinación anormal, desorientación, letargia, parestesia, inquietud, acúfenos, tortícolis, debilidad.

Frecuencia no conocida: Acatisia, bradiquinesia, rigidez en rueda dentada, disquinesia, trastornos extrapiramidales, parkinsonismo, trastorno en la marcha, sedación, temblor.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Acúfenos.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión, palpitaciones. Enrojecimiento.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Rinitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor estomacal, náuseas, estreñimiento.

Poco frecuentes: Sequedad de la boca, obstrucción intestinal, vómito, dispepsia.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Aumento de transaminasas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Hiperhidrosis.

Frecuencia no conocida: Eritema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia.

Poco frecuentes: Tortícolis, debilidad, espasmos musculares.

Frecuencia no conocida: Rigidez muscular.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Mastalgia, irregularidades menstruales.

Poco frecuentes: Hipertrofia de las mamas, disminución de la libido.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Galactorrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Poco frecuentes: Astenia, edema generalizado, edema periférico.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumento de peso.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La somnolencia, sedación y letargia asociada a la flunarizina podría agravarse con la co-administración de medicamentos depresores de sistema nervioso central (como barbitúricos y benzodiazepinas) o por la ingesta de bebidas alcohólicas.

Se ha descrito galactorrea en algunas mujeres que tomaban anticonceptivos orales durante los dos primeros meses de un tratamiento con flunarizina. Se desconoce el mecanismo.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso de flunarizina se ha asociado a la posibilidad de depresión y reacciones extrapiramidales, incluyendo parkinsonismo. Debido a ello, durante el tratamiento se recomienda controlar periódicamente a los pacientes y prestar particular atención a cualquier manifestación que sugiera la ocurrencia de dichos trastornos, en cuyo caso se deberá suspender la medicación. La experiencia clínica revela que los pacientes de edad avanzada resultan más propensos, por lo que se recomienda en ellos usar con precaución.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar el consumo de bebidas alcohólicas mientras dure el tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido a las características farmacocinéticas del fármaco, su efecto en la profilaxis de la migraña puede comenzar a observarse después de 4 ó 5 semanas de iniciado el tratamiento. Los pacientes deben ser advertidos de ello para evitar la interrupción prematura de la terapia.

La flunarizina no es adecuada para interrumpir un ataque de migraña. No debe ser usada en tales casos, ni aumentada su dosificación o la frecuencia de administración.

Como la flunarizina es extensamente metabolizada en el hígado, en los pacientes con insuficiencia hepática podría ocurrir un retardo en la depuración del fármaco y/o la elevación de sus niveles plasmáticos. Por lo tanto, se recomienda en ellos usar con precaución e iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg/día seguida por ajustes posteriores, en caso necesario, conforme a la respuesta clínica y la tolerancia.

En caso de presentarse fatiga progresiva durante el tratamiento, se debe suspender el mismo.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con la flunarizina, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si la flunarizina se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La flunarizina puede causar somnolencia y, consecuentemente, disminuir la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Se debe advertir a los pacientes tal posibilidad.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Pacientes con síndrome depresivo o antecedentes de depresión recurrente.

Parkinsonismo u otros trastornos extrapiramidales.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Es muy escasa la información disponible relativa a la sobredosificación de flunarizina. Se ha reportado un caso de ingestión de 600 mg por un adulto en el que se observó sedación, agitación y taquicardia.

Por lo general, cabe esperar reacciones similares a las reportadas con las dosis terapéuticas usuales, aunque probablemente de mayor severidad.

10.2. Tratamiento

En casos de ingestión reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal del fármaco (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia mientras dure el tratamiento.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental. Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Enfermedad de Parkinson.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2017



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

