

VERTIX
(dicloridrato de flunarizina)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução oral
5 mg/mL

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vertex

dicloridrato de flunarizina

APRESENTAÇÃO

Solução oral 5 mg/mL: frasco goteador com 30 mL

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 18 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL (= 20 gotas) de solução oral de Vertex contém:

dicloridrato de flunarizina (equivalente a 5 mg de flunarizina base).....5,9 mg

Excipientes: metilparabeno, propilenoglicol, propilparabeno, glicerol, metabissulfito de sódio, aroma de baunilha, sacarina sódica di-hidratada e ciclamato de sódio.

Cada 1 mL de Vertex equivale a 20 gotas e 1 gota equivale a 0,25 mg de flunarizina base.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

1. Distúrbios de equilíbrio de origem vestibular: vertigens, doença de Ménière e outras disfunções do labirinto.
2. Doenças cerebrovasculares crônicas, atuando em sintomas como: alterações de memória, confusão mental, distúrbios do sono, déficit de atenção e sintomas comportamentais. Aterosclerose cerebral, sequelas funcionais pós-traumas craneoencefálicas.
3. Doenças vasculares periféricas, claudicação intermitente, síndrome de Raynaud, tromboangeite obliterante, alterações da circulação sanguínea nas extremidades do corpo associadas ao Diabetes mellitus.
4. Profilaxia da enxaqueca com ou sem aura.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo multicêntrico duplo-cego 117 pacientes com vertigem vestibular receberam flunarizina 10mg/dia ou betaistina (24mg/dia) por 2 meses. Os resultados revelaram que ao final de 1 e 2 meses de tratamento mais pacientes tratados com a flunarizina estavam livres de crises de vertigem quando comparados aos pacientes tratados com a betaistina, sendo a diferença estatisticamente significativa. Entre os pacientes que não apresentaram remissão, mais pacientes que receberam a flunarizina melhoraram ao final do estudo (78,3% VS 39,3%, p<0,01). Todos os sintomas associados responderam melhor à flunarizina, sendo que a remissão dos sintomas neurovegetativos, ansiedade e cefaleia foi estatisticamente maior no grupo da flunarizina que no grupo da betaistina ao final do estudo. O nistagmo espontâneo desapareceu significativamente em um maior número de pacientes no grupo da flunarizina (76,2%) em comparação ao grupo da betaistina (28,6%). A normalização ou melhora clara nos testes calóricos ocorreu em 46,15% dos pacientes que receberam a flunarizina e em 22,86% daqueles que receberam a betaistina. A avaliação global pelos investigadores foi “boa” ou “muito boa” para 80% do grupo da flunarizina e para 62% do grupo da betaistina. Cerca de 80,35% pacientes que receberam a flunarizina consideraram o tratamento “bom” ou “excelente”, o que ocorreu apenas com 48,94% dos pacientes que receberam a betaistina. O abandono do tratamento devido a resultados insuficientes ou eventos adversos foi de 15,8% dos pacientes no grupo da betaistina e 3,3% no grupo da flunarizina. A tolerabilidade foi avaliada como “excelente” em 92% dos pacientes do grupo da flunarizina e em 72,5% dos pacientes do grupo da betaistina.

A flunarizina na dosagem de 10mg/dia foi avaliada em um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo de três meses de duração com 80 pacientes com desordens cerebrovasculares crônicas. Houve melhora dos sintomas neurológicos, de déficit de memória, déficit de atenção, e dos sintomas comportamentais.

Em um ensaio clínico foram avaliados 60 pacientes com insuficiência vascular cerebral crônica do território carotídeo ou cérebro-basilar. Os pacientes receberam flunarizina (10mg/dia) ou cinarizina (225mg/dia) por 90 dias. Em ambos os grupos foi observada uma melhora na sintomatologia já no primeiro mês de tratamento, que persistiu até o seu término. Ao final do estudo, a eficácia terapêutica da flunarizina tendeu a ser superior à da cinarizina, resultado verificado comparando-se os dados do pré e pós-tratamento, apesar da diferença entre os grupos não ser estatisticamente significativa.

Em quatro estudos duplo-cegos, controlados por placebo, com pacientes com insuficiência venosa, a flunarizina foi significativamente superior ao placebo na melhora da sintomatologia, reduzindo a circunferência de pernas e tornozelos edemaciados e aumentando a velocidade de cicatrização de úlceras venosas. Nestes estudos o efeito da flunarizina foi progressivo, estando claramente presente após um mês de tratamento para sintomas como “peso” nas pernas e câimbras noturnas.

Um estudo duplo-cego de equivalência fase IV avaliou a eficácia e tolerabilidade de duas doses de flunarizina na profilaxia de enxaqueca, em comparação com propranolol de liberação lenta. Um total de 808 pacientes foi tratado por 16 semanas. Os resultados do estudo de equivalência mostraram que o uso de flunarizina 10 mg por dia com um final de semana livre da medicação foi pelo menos tão efetivo quanto o propranolol 160 mg na profilaxia da enxaqueca para todos os parâmetros avaliados após 16 semanas de tratamento. Além disso, não houve diferença significativa entre os três grupos de tratamento com relação à segurança: todos os tratamentos foram em geral bem tolerados e seguros.

Após 4 semanas utilizando placebo, 149 pacientes passaram a receber flunarizina 10mg/dia ou metoprolol 200mg/dia por 16 semanas em um estudo duplo-cego multicêntrico. As duas drogas reduziram o número de dias com enxaqueca por mês em 37% comparado ao placebo. Todos os parâmetros de eficácia foram significativamente reduzidos para as duas drogas, sem diferença significativa entre elas.

Foram incluídas em um estudo duplo-cego, 70 crianças com enxaqueca, entre cinco e 11 anos, sem alterações neurológicas ou clínicas. Durante quatro semanas, a frequência e duração das crises foram documentadas, em um período sem tratamento. A seguir, as crianças foram divididas em dois grupos que receberam flunarizina 5mg/dia ou placebo durante 12 semanas. Foi realizado um período de *washout* de quatro semanas, seguido de mais 12 semanas de tratamento em que o grupo que usara a flunarizina recebeu placebo e vice-versa. A flunarizina reduziu significativamente a frequência e duração das crises nos dois grupos, a partir do segundo mês de tratamento. O grupo que utilizou a flunarizina primeiro continuou a apresentar os benefícios do tratamento mesmo após o *crossover*, quando já estava recebendo placebo. Em alguns casos, a redução na frequência e duração das crises se manteve por nove meses após a interrupção do tratamento.

Agnoli A, Manna V, Martucci N, et al. Randomized double-blind study of flunarizine versus placebo in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8(3):189-97.

Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia.* 2002 Apr;22(3):209-21. Elbaz P. Flunarizine and betahistine. Two different therapeutic approaches in vertigo compared in a double-blind study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; Suppl. 460: 143-148.

Gagliardi RJ. Avaliação terapêutica da flunarizina versus cinarizina na insuficiência vascular cerebral crônica. *Rev Bras Med.* 1988 Nov;45(10):481-485.

Ganança MM, Mangabeira-Albernaz PL. Ação da flunarizina nos distúrbios otoneurológicos. *Folha Med.* 1979; 79(5):22-25.

Roeckaerts, F. and Vanden Bussche, G. Double-blind placebo-controlled studies with flunarizine in venous insufficiency. *Angiology* 1980 (31):833-845.

Soelberg Sørensen P, Larsen BH, Rasmussen MJ, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache.* 1991 Nov;31(10):650-7.

Sorge F, De Simone R, Marano E, et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia.* 1988 Mar; 8(1):1-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O dicloridrato de flunarizina, derivado difluorado da piperazina, é um antagonista dos canais de cálcio com propriedades seletivas. Não tem efeito na homeostase do cálcio em situações normais; age apenas no bloqueio do influxo de cálcio em quantidades excessivas e deletérias para a célula. Esta sobrecarga ocorre quando as membranas das células da musculatura lisa da parede vascular despolarizam espontaneamente, ou quando substâncias endógenas vasoconstritoras são liberadas, produzindo um aumento do influxo de cálcio transmembrana e, conseqüentemente, vasoconstrição. Em ambas as circunstâncias, o influxo excessivo de cálcio intracelular é inibido pelo dicloridrato de flunarizina, levando a inibição da vasoconstrição. Na presença de distúrbios circulatórios com comprometimento da parede vascular (aterosclerose), substâncias vasoconstritoras tornam-se nocivas, uma vez que comprometem ainda mais o fluxo sanguíneo local e, conseqüentemente, a perfusão tecidual. Desta forma, o dicloridrato de flunarizina interfere favoravelmente nos sintomas relacionados aos distúrbios vasculares nos territórios cerebral e periférico, proporcionando um maior fluxo sanguíneo e uma melhor perfusão tecidual. Além disso, pelos mesmos mecanismos, protege os neurônios da hipóxia e as hemáceas da rigidez de membrana secundária ao excesso de íons cálcio.

O dicloridrato de flunarizina revelou ainda apresentar atividade antivertiginosa, devido à propriedade depressora vestibular, aparentemente relacionada à redução do fluxo de íons cálcio para o interior da célula neurosensorial vestibular.

Propriedades Farmacocinéticas

O dicloridrato de flunarizina é bem absorvido pelo trato gastrointestinal. Após dose oral, atinge pico de concentração em 2 a 4 horas. A sua ligação a proteínas plasmáticas é superior a 90%. É encontrado em altas concentrações no fígado, pulmões e pâncreas e em baixas concentrações no tecido cerebral. O volume de distribuição é de 43,2 L/kg e a meia-vida de distribuição é de 2,4 a 5,5 horas. É metabolizado pelo fígado, sendo submetido a intenso metabolismo de primeira passagem. Seu principal metabólito é a hidroxiflunarizina. A excreção renal é menor que 0,01% e a excreção pelo leite materno é desconhecida. A meia-vida de eliminação é de 18 a 23 dias.

O tempo de início de ação terapêutica é variável, de acordo com características individuais, e depende do tipo e grau de gravidade da doença.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vertex é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a quaisquer dos componentes da fórmula do produto ou à cinarizina (um bloqueador de canal de cálcio estruturalmente semelhante).

Não deve ser usado na fase aguda de um acidente vascular cerebral e durante o período de amamentação.

Em pacientes portadores de cardiopatias descompensadas, doenças infecciosas graves, com sintomas extrapiramidais como parkinsonismo (tremor, rigidez muscular, lentificação) e depressões severas, não é recomendada a administração deste medicamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 meses de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação

Em pacientes grávidas ou amamentando, Vertex apenas deve ser administrado sob acompanhamento médico, pesando-se a relação risco-benefício, pois ainda não são conhecidos os riscos e efeitos do uso do medicamento durante estes períodos.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

Uso em idosos

Este medicamento pode provocar sintomas extrapiramidais (como parkinsonismo) especialmente em pacientes predispostos, como os pacientes idosos. Portanto, Vertex deve ser prescrito com cuidado a tais pacientes. Os pacientes devem ser avaliados em intervalos regulares, especialmente durante o tratamento de manutenção. Assim, os sintomas depressivos e extrapiramidais podem ser detectados precocemente e o tratamento interrompido.

Em raros casos, pode haver aumento progressivo da fadiga durante o tratamento. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido. Não ultrapassar a dose recomendada.

Pacientes com insuficiência hepática

Ajustes na dosagem devem ser considerados.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes em tratamento com Vertex devem ser advertidos para evitar atividades que necessitem de atenção, tais como a condução de veículos ou a operação de máquinas, pois o emprego do medicamento pode provocar interferência nos reflexos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Interação medicamento - medicamento

- Severidade Maior

Efeito da interação: aumento de uma ou de ambas as drogas, podendo causar bradicardia ou piorar bloqueios átrio-ventriculares.

Medicamento: amiodarona.

Efeito da interação: aumento do intervalo QT.

Medicamento: droperidol

Efeito da interação: hipotensão, bradicardia ou piora da performance cardíaca devido a efeitos aditivos que reduzem a contratilidade cardíaca e a condução atrio-ventricular.

Medicamentos: Beta-bloqueadores (exemplo: propranolol, atenolol, timolol, sotalol)

Efeito da interação: aumento da concentração da carbamazepina no sangue facilitando a intoxicação por este medicamento. A carbamazepina, assim como a fenitoína e o valproato, podem aumentar a metabolização da flunarizina podendo ser necessário um aumento de dose.

Medicamento: anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e o valproato)

Efeito da interação: diminuição do metabolismo da flunarizina, aumentando sua concentração sérica e facilitando a ocorrência de intoxicação.

Medicamento: indinavir e saquinavir.

Efeito da interação: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal.

Medicamentos: anti-inflamatórios não hormonais (exemplos: diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno) e anticoagulantes orais

Efeito da interação: potencialização dos efeitos depressores do sistema nervoso central

Medicamento: depressores do SNC (p.ex. sedativos e tranquilizantes)

- Severidade Menor

Efeito da interação: diminuição da concentração sérica da flunarizina.

Medicamento: rifampicina

Efeito da interação: hipotensão.

Medicamento: fentanil

- Interação medicamento – álcool

A flunarizina pode potencializar os efeitos do álcool especialmente no início do tratamento.

- Interação medicamento – exame laboratorial

A concentração sérica de prolactina pode se apresentar levemente aumentada durante o tratamento com flunarizina. As concentrações séricas totais de cálcio não são afetadas pela ação de bloqueadores de canais de cálcio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Vertex é uma solução incolor, com odor de baunilha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: para qualquer indicação, a dose usual é de 10 mg (40 gotas), à noite, por via oral. Doses maiores ou menores podem ser utilizadas, a critério médico.

Crianças: a dose recomendada para crianças que pesam menos de 40 kg é de 5 mg (20 gotas) ao dia em dose única. Para crianças com mais de 40 kg a dosagem usual é de 5 a 10 mg (20 gotas a 40 gotas), em dose única diária. A segurança e a eficácia da flunarizina não foram estabelecidas em crianças de até 18 meses.

A duração do tratamento fica a critério do médico e dependendo da indicação pode variar de 2 semanas a vários meses.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (> 10% dos pacientes)

Sintomas neurológicos: sonolência e astenia.

Sintomas oftalmológicos: visão turva e diplopia

Reações incomuns (entre 0,1% e 1% dos pacientes)

Sintomas neurológicos: cefaleia

Sintomas psiquiátricos: insônia, depressão

Sintomas gastrointestinais: náuseas, epigastralgia e boca seca

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: irritabilidade, tontura, dificuldade de concentração, sensação de “cabeça leve”, hiperplasia gengival, porfíria, tromboflebite, ganho de peso e erupções cutâneas.

Também podem ocorrer efeitos extrapiramidais que incluem parkinsonismo, acatisia, discinesia orofacial, torcicolo e tremor facial. Estas reações são mais comuns nos indivíduos acima de 65 anos, com tremor essencial ou história de tremor essencial na família, com doença de Parkinson, e durante tratamentos prolongados. Os sintomas melhoram com a interrupção do tratamento em um intervalo de tempo variável de 2 semanas a 6 meses. Em casos raros pode ocorrer depressão com ideação suicida em pacientes predispostos, assim como pesadelos e alucinações.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Poucos casos de superdosagem aguda (mais de 600 mg em uma só tomada) foram relatados e os sintomas observados foram: sedação, agitação e taquicardia. O tratamento é sintomático e de suporte. A dosagem sérica da flunarizina não é clinicamente significativa. A indução do vômito não é recomendada. Até 1 hora após a ingestão de grande quantidade de comprimidos, a lavagem gástrica pode ser considerada. O carvão ativado pode ser usado, na dose de 25 a 100 g no adulto, 25 a 50 g na criança de 1 a 12 anos e 1 g/kg nas crianças com menos de 1 ano.

Tratamento da distonia induzida por flunarizina: Para adultos: difenidramina, na dose de 25 a 50 mg, por via intravenosa, em no mínimo 2 minutos; no máximo 100mg/dose e 400 mg/dia. Outra opção é a benzotropina, 1 a 4 mg, por via intravenosa ou intramuscular, sendo a dose máxima de 6 mg por dia. Para crianças: difenidramina, 1,25 mg/kg/dose por via intravenosa, em no mínimo 2 minutos, dose máxima de 300 mg por dia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0080

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/09/2014	0726630/14-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ADEQUAÇÃO DO TEXTO DE BULA À RDC 47/2009	VP e VPS	Solução oral 5 mg/mL
10/10/2016	2371964/16-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Solução oral 5 mg/mL
05/11/2019	3040265/19-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução oral 5 mg/mL
28/03/2022	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução oral 5 mg/mL

VERTIX
(dicloridrato de flunarizina)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos
10 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vertex

dicloridrato de flunarizina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 10mg: embalagem com 20 ou 50 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Vertex contém:

dicloridrato de flunarizina (equivalente a 10 mg de flunarizina).....11,80 mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, corante amarelo FDC nº. 5 laca de alumínio (tartrazina) e fosfato de cálcio dibásico di-hidratado.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

1. Distúrbios de equilíbrio de origem vestibular: vertigens, doença de Ménière e outras disfunções do labirinto.
2. Doenças cerebrovasculares crônicas, atuando em sintomas como: alterações de memória, confusão mental, distúrbios do sono, déficit de atenção e sintomas comportamentais. Aterosclerose cerebral, sequelas funcionais pós-traumas cranioencefálicas.
3. Doenças vasculares periféricas, claudicação intermitente, síndrome de Raynaud, tromboangeite obliterante, alterações da circulação sanguínea nas extremidades do corpo associadas ao Diabetes mellitus.
4. Profilaxia da enxaqueca com ou sem aura

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo multicêntrico duplo-cego 117 pacientes com vertigem vestibular receberam flunarizina 10mg/dia ou betaistina (24mg/dia) por 2 meses. Os resultados revelaram que ao final de 1 e 2 meses de tratamento mais pacientes tratados com a flunarizina estavam livres de crises de vertigem quando comparados aos pacientes tratados com a betaistina, sendo a diferença estatisticamente significativa. Entre os pacientes que não apresentaram remissão, mais pacientes que receberam a flunarizina melhoraram ao final do estudo (78,3% VS 39,3%, p<0,01). Todos os sintomas associados responderam melhor à flunarizina, sendo que a remissão dos sintomas neurovegetativos, ansiedade e cefaleia foi estatisticamente maior no grupo da flunarizina que no grupo da betaistina ao final do estudo. O nistagmo espontâneo desapareceu significativamente em um maior número de pacientes no grupo da flunarizina (76,2%) em comparação ao grupo da betaistina (28,6%). A normalização ou melhora clara nos testes calóricos ocorreu em 46,15% dos pacientes que receberam a flunarizina e em 22,86% daqueles que receberam a betaistina. A avaliação global pelos investigadores foi “boa” ou “muito boa” para 80% do grupo da flunarizina e para 62% do grupo da betaistina. Cerca de 80,35% pacientes que receberam a flunarizina consideraram o tratamento “bom” ou “excelente”, o que ocorreu apenas com 48,94% dos pacientes que receberam a betaistina. O abandono do tratamento devido a resultados insuficientes ou eventos adversos foi de 15,8% dos pacientes no grupo da betaistina e 3,3% no grupo da flunarizina. A tolerabilidade foi avaliada como “excelente” em 92% dos pacientes do grupo da flunarizina e em 72,5% dos pacientes do grupo da betaistina.

A flunarizina na dosagem de 10mg/dia foi avaliada em um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo de três meses de duração com 80 pacientes com desordens cerebrovasculares crônicas. Houve melhora dos sintomas neurológicos, de déficit de memória, déficit de atenção, e dos sintomas comportamentais.

Em um ensaio clínico foram avaliados 60 pacientes com insuficiência vascular cerebral crônica do território carotídeo ou cerebros-basilar. Os pacientes receberam flunarizina (10mg/dia) ou cinarizina (225mg/dia) por 90 dias. Em ambos os grupos foi observada uma melhora na sintomatologia já no primeiro mês de tratamento, que persistiu até o seu término. Ao final do estudo, a eficácia terapêutica da flunarizina tendeu a ser superior à da cinarizina, resultado verificado comparando-se os dados do pré e pós-tratamento, apesar da diferença entre os grupos não ser estatisticamente significativa.

Em quatro estudos duplo-cegos, controlados por placebo, com pacientes com insuficiência venosa, a flunarizina foi significativamente superior ao placebo na melhora da sintomatologia, reduzindo a circunferência de pernas e tornozelos edemaciados e aumentando a velocidade de cicatrização de úlceras venosas. Nestes estudos o efeito da flunarizina foi progressivo, estando claramente presente após um mês de tratamento para sintomas como “peso” nas pernas e câimbras noturnas.

Um estudo duplo-cego de equivalência fase IV avaliou a eficácia e tolerabilidade de duas doses de flunarizina na profilaxia de enxaqueca, em comparação com propranolol de liberação lenta. Um total de 808 pacientes foi tratado por 16 semanas. Os resultados do estudo de equivalência mostraram que o uso de flunarizina 10 mg por dia com um final de semana livre da medicação foi pelo menos tão efetivo quanto o propranolol 160 mg na profilaxia da enxaqueca para todos os parâmetros avaliados após 16 semanas de tratamento. Além disso, não houve diferença significativa entre os três grupos de tratamento com relação à segurança: todos os tratamentos foram em geral bem tolerados e seguros.

Após 4 semanas utilizando placebo, 149 pacientes passaram a receber flunarizina 10mg/dia ou metoprolol 200mg/dia por 16 semanas em um estudo duplo-cego multicêntrico. As duas drogas reduziram o número de dias com enxaqueca por mês em 37% comparado ao placebo. Todos os parâmetros de eficácia foram significativamente reduzidos para as duas drogas, sem diferença significativa entre elas.

Foram incluídas em um estudo duplo-cego, 70 crianças com enxaqueca, entre cinco e 11 anos, sem alterações neurológicas ou clínicas. Durante quatro semanas, a frequência e duração das crises foram documentadas, em um período sem tratamento. A seguir, as crianças foram divididas em dois grupos que receberam flunarizina 5mg/dia ou placebo durante 12 semanas. Foi realizado um período de *washout* de quatro semanas, seguido de mais 12 semanas de tratamento em que o grupo que usara a flunarizina recebeu placebo e vice-versa. A flunarizina reduziu significativamente a frequência e duração das crises nos dois grupos, a partir do segundo mês de tratamento. O grupo que utilizou a flunarizina primeiro continuou a apresentar os benefícios do tratamento mesmo após o *crossover*, quando já estava recebendo placebo. Em alguns casos, a redução na frequência e duração das crises se manteve por nove meses após a interrupção do tratamento.

Agnoli A, Manna V, Martucci N, et al. Randomized double-blind study of flunarizine versus placebo in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8(3):189-97.

Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia.* 2002 Apr;22(3):209-21. Elbaz P. Flunarizine and betahistine. Two different therapeutic approaches in vertigo compared in a double-blind study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; Suppl. 460: 143-148.

Gagliardi RJ. Avaliação terapêutica da flunarizina versus cinarizina na insuficiência vascular cerebral crônica. *Rev Bras Med.* 1988 Nov;45(10):481-485.

Ganança MM, Mangabeira-Albernaz PL. Ação da flunarizina nos distúrbios otoneurológicos. *Folha Med.* 1979; 79(5):22-25.

Roeckaerts, F. and Vanden Bussche, G. Double-blind placebo-controlled studies with flunarizine in venous insufficiency. *Angiology* 1980 (31):833-845.

Soelberg Sørensen P, Larsen BH, Rasmussen MJ, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache.* 1991 Nov;31(10):650-7.

Sorge F, De Simone R, Marano E, et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia.* 1988 Mar; 8(1):1-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O dicloridrato de flunarizina, derivado difluorado da piperazina, é um antagonista dos canais de cálcio com propriedades seletivas. Não tem efeito na homeostase do cálcio em situações normais; age apenas no bloqueio do influxo de cálcio em quantidades excessivas e deletérias para a célula. Esta sobrecarga ocorre quando as membranas das células da musculatura lisa da parede vascular despolarizam espontaneamente, ou quando substâncias endógenas vasoconstritoras são liberadas, produzindo um aumento do influxo de cálcio transmembrana e, conseqüentemente, vasoconstrição. Em ambas as circunstâncias, o influxo excessivo de cálcio intracelular é inibido pelo dicloridrato de flunarizina, levando a inibição da vasoconstrição. Na presença de distúrbios circulatórios com comprometimento da parede vascular (aterosclerose), substâncias vasoconstritoras tornam-se nocivas, uma vez que comprometem ainda mais o fluxo sanguíneo local e, conseqüentemente, a perfusão tecidual. Desta forma, o dicloridrato de flunarizina interfere favoravelmente nos sintomas relacionados aos distúrbios vasculares nos territórios cerebral e periférico, proporcionando um maior fluxo sanguíneo e uma melhor perfusão tecidual. Além disso, pelos mesmos mecanismos, protege os neurônios da hipóxia e as hemáceas da rigidez de membrana secundária ao excesso de íons cálcio.

O dicloridrato de flunarizina revelou ainda apresentar atividade antivertiginosa, devido à propriedade depressora vestibular, aparentemente relacionada à redução do fluxo de íons cálcio para o interior da célula neurosensorial vestibular.

Propriedades Farmacocinéticas

O dicloridrato de flunarizina é bem absorvido pelo trato gastrointestinal. Após dose oral, atinge pico de concentração em 2 a 4 horas. A sua ligação a proteínas plasmáticas é superior a 90%. É encontrado em altas concentrações no fígado, pulmões e pâncreas e em baixas concentrações no tecido cerebral. O volume de distribuição é de 43,2 L/kg e a meia-vida de distribuição é de 2,4 a 5,5 horas. É metabolizado pelo fígado, sendo submetido a intenso metabolismo de primeira passagem. Seu principal metabólito é a hidroxiflunarizina. A excreção renal é menor que 0,01% e a excreção pelo leite materno é desconhecida. A meia-vida de eliminação é de 18 a 23 dias.

O tempo de início de ação terapêutica é variável, de acordo com características individuais, e depende do tipo e grau de gravidade da doença.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vertex é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a quaisquer dos componentes da fórmula do produto ou à cinarizina (um bloqueador de canal de cálcio estruturalmente semelhante).

Não deve ser usado na fase aguda de um acidente vascular cerebral e durante o período de amamentação. Em pacientes portadores de cardiopatias descompensadas, doenças infecciosas graves, com sintomas extrapiramidais como parkinsonismo (tremor, rigidez muscular, lentificação) e depressões severas, não é recomendada a administração deste medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação:

Em pacientes grávidas ou amamentando, Vertex apenas deve ser administrado sob acompanhamento médico, pesando-se a relação risco-benefício, pois ainda não são conhecidos os riscos e efeitos do uso do medicamento durante estes períodos.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais:

Uso em idosos

Este medicamento pode provocar sintomas extrapiramidais (como parkinsonismo) especialmente em pacientes predispostos, como os pacientes idosos. Portanto, Vertex deve ser prescrito com cuidado a tais pacientes. Os pacientes devem ser avaliados em intervalos regulares, especialmente durante o tratamento de manutenção. Assim os sintomas depressivos e extrapiramidais podem ser detectados precocemente e o tratamento interrompido.

Em raros casos, pode haver aumento progressivo da fadiga durante o tratamento. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido. Não ultrapassar a dose recomendada.

Pacientes com insuficiência hepática

Ajustes na dosagem devem ser considerados.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Os pacientes em tratamento com Vertex devem ser advertidos para evitar atividades que necessitem de atenção, tais como a condução de veículos ou a operação de máquinas, pois o emprego do medicamento pode provocar interferência nos reflexos.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Interação medicamento - medicamento

- Severidade Maior

Efeito da interação: aumento de uma ou de ambas as drogas, podendo causar bradicardia ou piorar bloqueios átrio-ventriculares.

Medicamento: amiodarona.

Efeito da interação: aumento do intervalo QT.

Medicamento: droperidol

Efeito da interação: hipotensão, bradicardia ou piora da performance cardíaca devido a efeitos aditivos que reduzem a contratilidade cardíaca e a condução atrio-ventricular.

Medicamentos: Beta-bloqueadores (exemplo: propranolol, atenolol, timolol, sotalol)

Efeito da interação: aumento da concentração da carbamazepina no sangue facilitando a intoxicação por este medicamento. A carbamazepina, assim como a fenitoína e o valproato, podem aumentar a metabolização da flunarizina podendo ser necessário um aumento de dose.

Medicamento: anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e o valproato)

Efeito da interação: diminuição do metabolismo da flunarizina, aumentando sua concentração sérica e facilitando a ocorrência de intoxicação.

Medicamento: indinavir e saquinavir.

Efeito da interação: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal.

Medicamentos: anti-inflamatórios não hormonais (exemplos: diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno) e anticoagulantes orais

Efeito da interação: potencialização dos efeitos deprimidos do sistema nervoso central

Medicamento: deprimidos do SNC (p.ex. sedativos e tranquilizantes)

- Severidade Menor

Efeito da interação: diminuição da concentração sérica da flunarizina.

Medicamento: rifampicina

Efeito da interação: hipotensão.

Medicamento: fentanil

- Interação medicamento – álcool

A flunarizina pode potencializar os efeitos do álcool especialmente no início do tratamento.

- Interação medicamento – exame laboratorial

A concentração sérica de prolactina pode se apresentar levemente aumentada durante o tratamento com flunarizina. As concentrações séricas totais de cálcio não são afetadas pela ação de bloqueadores de canais de cálcio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Vertex é um comprimido amarelo, redondo, biconvexo, com logo ACHE em uma face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pode-se iniciar o uso com apenas um comprimido à noite ao deitar, aumentando de acordo com a severidade da doença para um comprimido pela manhã e outro à noite. Tomar os comprimidos com líquido, por via oral. A segurança e eficácia de Vertex somente são garantidas na administração por via oral.

Doses maiores ficam a critério médico. A dose de manutenção, após melhora dos sintomas, geralmente é de um comprimido ao dia.

A duração do tratamento fica a critério do médico e dependendo da indicação pode variar de 2 semanas a vários meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (> 10% dos pacientes)

Sintomas neurológicos: sonolência e astenia.

Sintomas oftalmológicos: visão turva e diplopia

Reações incomuns (entre 0,1% e 1% dos pacientes)

Sintomas neurológicos: cefaléia

Sintomas psiquiátricos: insônia, depressão

Sintomas gastrointestinais: náuseas, epigastralgia e boca seca

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: irritabilidade, tontura, dificuldade de concentração, sensação de “cabeça leve”, hiperplasia gengival, porfíria, tromboflebite, ganho de peso e erupções cutâneas.

Também podem ocorrer efeitos extrapiramidais que incluem parkinsonismo, acatisia, discinesia orofacial, torcicolo e tremor facial. Estas reações são mais comuns nos indivíduos acima de 65 anos, com tremor essencial ou história de tremor essencial na família, com doença de Parkinson, e durante tratamentos prolongados. Os sintomas melhoram com a interrupção do tratamento em um intervalo de tempo variável de 2 semanas a 6 meses. Em casos raros pode ocorrer depressão com ideação suicida em pacientes predispostos, assim como pesadelos e alucinações.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Poucos casos de superdosagem aguda (mais de 600 mg em uma só tomada) foram relatados e os sintomas observados foram: sedação, agitação e taquicardia.

O tratamento é sintomático e de suporte. A dosagem sérica da flunarizina não é clinicamente significativa. A indução do vômito não é recomendada. Até 1 hora após a ingestão de grande quantidade de comprimidos, a lavagem gástrica pode ser considerada. O carvão ativado pode ser usado, na dose de 25 a 100 g no adulto, 25 a 50 g na criança de 1 a 12 anos e 1 g/kg nas crianças com menos de 1 ano.

Tratamento da distonia induzida por flunarizina: Para adultos: difenidramina, na dose de 25 a 50 mg, por via intravenosa, em no mínimo 2 minutos; no máximo 100mg/dose e 400 mg/dia. Outra opção é a benzotropina, 1 a 4 mg, por via intravenosa ou intramuscular, sendo a dose máxima de 6 mg por dia. Para crianças: difenidramina, 1,25 mg/kg/dose por via intravenosa, em no mínimo 2 minutos, dose máxima de 300 mg por dia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0080

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/09/2014	0726630/14-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do texto de bula à RDC 47/2009	VP e VPS	Comprimidos 10 mg
10/10/2016	2371964/16-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Comprimidos 10 mg
05/11/2019	3040265/19-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos 10 mg
28/03/2022	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos 10 mg