



**FLUXON**  
**(cinarizina)**

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Comprimido**

**25mg e 75mg**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****Fluxon**  
**cinarizina****APRESENTAÇÕES**

Comprimido.

Embalagem contendo 30 comprimidos de 25mg ou 75mg.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de 25mg contém:

cinarizina.....	25mg
excipientes q.s.p. ....	1 comprimido

(lactose, povidona, sacarose, amido, talco purificado, estearato de magnésio e água purificada).

Cada comprimido de 75mg contém:

cinarizina.....	75mg
excipientes q.s.p. ....	1 comprimido

(lactose, povidona, sacarose, amido, talco purificado, estearato de magnésio e água purificada).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

- Profilaxia de enxaqueca.
- Distúrbios do equilíbrio - tratamento de manutenção dos sintomas dos distúrbios labirínticos, tais como vertigem, tontura, zumbido, nistagmo, náuseas e vômitos.
- Profilaxia dos distúrbios de movimento.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### **Profilaxia de enxaqueca**

Em estudo duplo-cego, randomizado e considerando o valproato de sódio como comparador, Togha não conseguiu demonstrar diferenças significantes entre a cinarizina e o valproato de sódio. Em ambos os grupos, o número a intensidade e da duração das crises foram significativamente reduzidos ( $p < 0,05$ ). A única diferença significativa observada entre os grupos foi uma redução significativa demonstrada pela cinarizina na linha de base que foi verificada na 3ª e 4ª visitas do estudo. Dois pacientes descontinuaram o tratamento prematuramente no grupo cinarizina com significativo ganho de peso e três pacientes no grupo valproato de sódio com ganho significativo de peso e tremores graves.

Em estudo duplo-cego com a flunarizina como comparador, Drillsch mostrou que após três meses de tratamento, a frequência de crises de enxaqueca caiu de forma significativa, em 56% para cinarizina e 42% para flunarizina. A duração das crises também caiu significativamente (de 77% para cinarizina e 72% para flunarizina).

O estudo conduzido por Cerny considerou 2 comparadores, a flunarizina e a diidroergotamina. A eficácia foi medida pela cura (paciente livre da enxaqueca) e revelou que a cinarizina demonstrou equivalência à diidroergotamina, porém foi menos eficaz que a flunarizina.

Em estudo conduzido por Rossi, os resultados demonstraram que a cinarizina pode ser eficaz na profilaxia da enxaqueca.

Em outro estudo realizado por Togha, neste caso aberto e sem comparador, a cinarizina reduziu a frequência mensal de crises de enxaqueca após 14 semanas de tratamento. A redução percentual na frequência mensal de enxaqueca foi de 35% depois de duas semanas, 74% após 6 semanas, 74% após 10 semanas e 75% após 14 semanas de tratamento. A redução significativa na duração e gravidade da crise também foi observada. Nenhum evento adverso grave foi observado.

O estudo conduzido por Radovic demonstrou que depois de um mês de tratamento, 28 dos 30 pacientes tiveram uma diminuição na gravidade, frequência e duração das crises. Após 3 meses de tratamento, todos os pacientes foram tratados com sucesso com cinarizina 25mg duas vezes ao dia.

#### **Distúrbios do equilíbrio**

##### **Profilaxia e tratamento dos sintomas dos distúrbios do equilíbrio**

Em estudo realizado por Philipszoon, em comparação com placebo, a cinarizina foi eficaz em aliviar sintomas de paciente com vertigem.

Em estudo conduzido por Mangabeira, em comparação com placebo, a cinarizina foi eficaz no tratamento periférico de doenças vasculares. Vertigem e zumbido foram os sintomas que mais melhoraram com o tratamento.

Em estudo realizado por Castellini, em comparação com o placebo, a cinarizina teve ação eficaz na terapia de vertigem de origem periférica e apresentou tolerância geralmente satisfatória.

Em estudo conduzido por Stok, em comparação com o placebo, a vertigem melhorou em todos os pacientes tratados com cinarizina (desaparecimento completo em 9 pacientes e melhora nos outros 3), enquanto que houve melhora em apenas dois pacientes que receberam placebo. Zumbido no ouvido e hipoacusia melhoraram em 5 dos 12 pacientes tratados com cinarizina, enquanto que nenhum dos pacientes tratados com placebo apresentaram melhora nesses sintomas.

#### **Uso na profilaxia do enjoo**

No estudo conduzido por Hargreaves, em comparação com placebo, a cinarizina mostrou clara redução na incidência de enjoo entre um grupo de marinheiros inexperientes.

Em estudo realizado por Doweck, comparação com placebo, a cinarizina demonstrou ser eficaz na prevenção do enjoo em mar agitado. Nenhum efeito significativo foi encontrado para 25mg de cinarizina.

Em estudo conduzido por Macnair, a cinarizina mostrou-se eficaz na profilaxia contra enjoo em carro em crianças, com níveis baixos de eventos adversos.

### Referências bibliográficas

1. LMD235905 - Togha M, Rahmat M, Nilavari K et al. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy, and tolerability. A comparison with sodium valproate. *Headache* 47 (5), p. 792, 2007.
2. LMD20237 - Drillisch C, Girke W. Ergebnisse der behandlung von migraene-patienten mit cinnarizin und flunarizin. *Die Medizinische Welt*; 31(51-52), p.1870-1872, 1980.
3. LMD64193 - Cerny R, Krejcova H, Bojar M. Effects of treatment with ergolides and calcium antagonists in patients with migraine. *Proceedings of the 5th European Workshop On Clinical Neuropharmacology, Bratislava, Czechoslovakia, July 6-8, 1987. New Trends In Clinical Neuropharmacology*, eds. D. Bartko et al, John Libbey & Co. Ltd., p.224-225, 1988.
4. LMD192949 - Rossi P, Fiermonte G, Pierelli F. Cinnarizine in migraine prophylaxis: efficacy, tolerability and predictive factors for therapeutic responsiveness. An open-label pilot trial. *Functional Neurology* 18 (3), p.155-159, 2003.
5. LMD217993 - Togha M, Ashrafian H, Tajik P. Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis. *Headache* 46 (3), p. 498-502, 2006.
6. LMD2554 - Philipszoon AJ. Influence of cinnarizine on the labyrinth and on vertigo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 3 (2), p.184-190, 1962.
7. LMD2610 - Mangabeira Albernaz PL, Gananca MM, Menon AD. O tratamento dos problemas de equilibrio e audicao com a cinnarizina (R00516). *O Hospital* 74 (3), p. 787-791, 1968.
8. LMD2627 - Castellini V. Esperienze cliniche ed elettronistagmografiche su un nuovo farmaco contenente cinnarizina nel trattamento delle vertigini. *Bollettino delle Malattie dell'Orecchio, della Gola, del Naso* 87, p. 107-131, 1969.
9. LMD8305 - Stok. Estudio a doble-ciego de la influencia de cinnarizina R516 en pacientes con transtornos Del equilibrio. *Clinical Study Report*, 1974.
10. LMD20513 - Hargreaves J. A double-blind placebo controlled study of cinnarizine in the prophylaxis of seasickness. *The Practitioner* 224, p.547-550, 1980.
11. LMD104704 -Doweck I, Gordon CR, Spitzer O, et al. Effect of cinnarizine in the prevention of seasickness *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 65, p.606-609, 1994.
12. LMD34992 - Macnair AL. Cinnarizine in the prophylaxis of car sickness in children *Current Medical Research and Opinion* 8(7), p.451-455, 1983.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

A cinnarizina inibe contrações das células musculares lisas da vasculatura através do bloqueio dos canais de cálcio. Além deste antagonismo direto ao cálcio, a cinnarizina diminui a atividade das substâncias vasoativas, como a norepinefrina e a serotonina, através do bloqueio do receptor dos canais de cálcio. O bloqueio do influxo celular de cálcio é tecido-seletivo, e resulta em propriedades antivasoconstritoras sem efeito na pressão sanguínea e frequência cardíaca.

A cinnarizina pode, adicionalmente, melhorar a microcirculação deficiente através do aumento da deformabilidade dos eritrócitos e diminuição da viscosidade sanguínea. A resistência celular à hipóxia aumenta.

A cinnarizina inibe a estimulação do sistema vestibular, resultando em supressão do nistagmo e outros distúrbios autonômicos. Episódios agudos de vertigem podem ser prevenidos ou reduzidos pela cinnarizina.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Os níveis de pico plasmático de cinnarizina são obtidos entre 1 a 3 horas após a ingestão.

##### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas da cinnarizina é de 91%.

##### Metabolismo

A cinnarizina é extensivamente metabolizada principalmente via CYP2D6.

##### Eliminação

A meia-vida de eliminação da cinnarizina relatada está na faixa entre 4 e 24 horas.

A eliminação de seus metabólitos é cerca de 1/3 na urina e 2/3 nas fezes.

## **Informação não clínica**

### **Fertilidade, mutagenicidade e carcinogenicidade**

Os valores de Dose letal (DL)<sub>50</sub> com dose única em vários modelos animais mostram uma grande margem de segurança em mg/kg em comparação com a Dose Máxima Recomendada em Humanos (MRHD) de 100mg/dia ou 2mg/kg com base em uma pessoa de 50kg. Os valores de DL<sub>50</sub> foram >1.000mg/kg no camundongo após administrações orais, subcutâneas e intraperitoneais. Da mesma forma, os valores de DL<sub>50</sub> no rato e no cão foram >640mg/kg e >160mg/kg, respectivamente, para as três vias de administração. A DL<sub>50</sub> após administração intravenosa no camundongo e no rato foi de 22mg/kg e 24mg/kg, respectivamente. A DL<sub>50</sub> na cobaia foi >40mg/kg após administração oral e subcutânea. Os resultados de toxicidade aguda subcutânea, intraperitoneal e oral no camundongo e no rato com sal diidrocloreto foram semelhantes aos resultados do composto original.

Os estudos de toxicidade com dose repetida oral (administrada na dieta) no rato mostraram alguma diminuição no consumo de alimentos e alterações na química do soro (diminuição do fósforo inorgânico, aumento da relação cálcio/fósforo), peso do órgão (diminuição do baço e coração, aumento de fígado, rim e cérebro) e histopatologia (degeneração centrilobular crônica e modificações pancreáticas). Essas observações ocorreram geralmente no grupo de dose alta (320mg/kg ou cerca de 160 x MRHD) e foram mais pronunciadas após 18 meses de tratamento. Após 3 ou 12 meses de administração oral no cão, todas as observações foram semelhantes aos controles, exceto por alguma diminuição no peso corporal (após 3 meses a 80mg/kg ou cerca de 40 x MRHD) ou alguns achados histopatológicos limitados (vacuolação nuclear focal e satelitose no SNC, aspecto hidrópico no fígado, modificações pancreáticas, depleção linfóide, inibição da espermatogênese e atrofia do trato genital feminino) após 12 meses com alta dose de 20mg/kg (~ 10 x MRHD).

Em estudos de reprodução no rato, coelho e cão, não houve efeito na fertilidade e nem teratogenicidade. Em doses muito altas (80 a 320mg/kg, cerca de 40-160 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos) em ratos, a toxicidade materna resultou em redução do tamanho da ninhada, aumento da porcentagem de reabsorções e diminuição do peso fetal ao nascer.

O estudo de mutagenicidade in vitro com *Salmonella typhimurium* indicou que o composto precursor não é mutagênico até 10umol/placa. No entanto, depois de reagir com nitrito e formar o produto nitroso do, foi observada atividade mutagênica fraca. A carcinogenicidade não foi avaliada de forma específica. Entretanto, alterações pré-neoplásicas não foram evidentes durante a administração oral crônica por 18 meses em ratos, até uma dose de 160 vezes o nível da dose máxima em seres humanos.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Fluxon é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a cinarizina.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Fluxon, como os outros anti-histamínicos, pode causar desconforto gástrico. A administração do medicamento após as refeições pode diminuir a irritação gástrica.

Em pacientes com Doença de Parkinson, Fluxon deve ser administrado apenas se os benefícios forem superiores aos possíveis riscos de agravamento da doença.

Fluxon pode causar sonolência, especialmente no início do tratamento. Portanto, deve-se tomar cuidado com o uso concomitante de álcool, depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) ou antidepressivos tricíclicos.

### **Uso durante a gravidez (Categoria C) e lactação:**

Embora em estudos com animais, cinarizina não tenha demonstrado efeito teratogênico, assim como ocorre com todas as outras drogas, cinarizina deve ser administrada durante a gravidez somente se os benefícios terapêuticos justificarem os potenciais riscos sobre o feto.

Não há dados sobre a excreção do Fluxon no leite humano. Assim, a lactação é desaconselhável em usuárias de cinarizina.

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

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas**

Como pode ocorrer sonolência, especialmente no início do tratamento, cuidados devem ser tomados ao dirigir veículos ou operar máquinas.

**Atenção:** Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### álcool, depressores do SNC e antidepressivos tricíclicos

Os efeitos sedativos de Fluxon ou do álcool, depressores do SNC ou antidepressivos tricíclicos podem ser potencializados quando usados concomitantemente.

### Interferência diagnóstica

Devido ao seu efeito anti-histamínico, Fluxon pode impedir reações positivas aos indicadores de reatividade dérmica se utilizado por até quatro dias antes do teste cutâneo.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses.

**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.**

Fluxon 25mg: apresenta-se como comprimido branco, redondo, biconvexo e com uma linha de quebra em uma das faces.

Fluxon 75mg: apresenta-se como comprimido branco, redondo, superfície plana com as bordas chanfradas e com uma linha de quebra em umas das faces.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fluxon deve ser tomado por via oral.

- **Profilaxia de enxaqueca:** 1 comprimido de 25mg 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de 75mg diariamente.

- **Distúrbios do equilíbrio:** 1 comprimido de 25mg 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de 75mg diariamente.

- **Profilaxia de distúrbios do movimento:** 1 comprimido de 25mg meia hora antes de viajar e repetindo cada 6 horas.

### Administração

Fluxon deve ser tomado preferencialmente após as refeições.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Neste item de bula são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso da cinarizina, com base na avaliação abrangente da informação disponível dos eventos adversos. Uma relação causal com a cinarizina não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além do mais, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um fármaco não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outro fármaco e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

### Dados de estudos clínicos

#### Reações adversas reportadas com incidência $\geq 1\%$ em estudos duplo-cego e placebo-controlado.

A segurança da cinarizina (30-225mg/dia) foi avaliada em 601 indivíduos (dos quais 303 receberam tratamento com cinarizina e 298 receberam placebo) os quais participaram de 6 estudos controlados por placebo e duplo-cegos: 2 estudos em pacientes com doenças circulatórias periféricas, 1 com doenças circulatórias cerebrais, 1 com vertigem, 1 na prevenção de distúrbios do movimento e 1 no tratamento de vertigem e distúrbios circulatórios cerebrais.

As reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos indivíduos tratados com cinarizina em estudos clínicos duplo-cegos estão demonstradas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos indivíduos tratados com cinarizina em 6 estudos clínicos controlados por placebo e duplo-cegos de cinarizina.

Sistemas / Órgãos	cinarizina (n=303) %	Placebo (n=298) %
Termo preferido		
<b>Doenças do Sistema Nervoso</b>		
Sonolência	9,9	5,4
<b>Doenças Gastrointestinais</b>		
Náuseas	3,0	1,7

**Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos indivíduos – Dados de estudos comparadores e abertos.**

Seis estudos comparadores e treze estudos abertos foram selecionados para determinar a incidência de reações adversas. Nesses 19 estudos, 937 indivíduos foram tratados com doses na faixa entre 25 e 450mg/dia de cinarizina, no tratamento de doenças circulatórias periféricas, doenças circulatórias cerebrais e vertigem.

As reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos indivíduos tratados com cinarizina em estudos clínicos comparadores e abertos estão demonstradas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos indivíduos tratados com cinarizina em 6 estudos clínicos comparadores e 13 abertos de cinarizina.

Sistemas / Órgãos	cinarizina (n=937) %
Termo preferido	
<b>Investigações</b>	
Aumento de Peso	2,5

**Reações adversas relatadas por  $< 1\%$  dos indivíduos – Dados de estudos com placebo, comparadores e abertos.**

As reações adversas adicionais que ocorreram em  $< 1\%$  dos indivíduos tratados com cinarizina provenientes de dados listados nas duas tabelas acima (25 estudos com um total de 1.240 pacientes tratados com doses variando de 25 a 450mg/dia) estão demonstradas na Tabela 3.

**Tabela 3.** Reações adversas relatadas por  $< 1\%$  dos indivíduos tratados como cinarizina em estudos clínicos controlados por placebo, comparadores e abertos.

Sistemas / Classe de órgãos	cinarizina (n=1240) %
Termo preferido	
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
Hipersônia	0,16
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
Vômito	0,24
Dor abdominal superior	0,08
Dispepsia	0,08
<b>Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo</b>	
Hiperidrose	0,32
<b>Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração</b>	
Fadiga	0,40

**Dados pós-comercialização**

Os primeiros eventos adversos que foram identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com a cinarizina estão listados a seguir. A revisão pós-comercialização baseou-se na

verificação de todos os casos onde houve o uso cinarizina. As frequências são apresentadas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ )

Comum  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ )

Incomum  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )

Raro  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$  ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ )

Muito raro  $< 1/10.000$ , incluindo relatos isolados ( $< 0,01\%$ )

Desconhecido não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

**Tabela 4:** Reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com cinarizina por categoria de frequência

Classe de Sistema / Órgão Período preferido	Frequência estimada a partir de taxas de relato espontâneas
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
Discinesia	Muito raro
Distúrbio extrapiramidal	Muito raro
Parkinsonismo	Muito raro
Tremor	Muito raro
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Icterícia colestática	Muito raro
<b>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</b>	
Queratose liquenoide	Muito raro
Líquen plano	Muito raro
Lúpus eritematoso cutâneo subagudo	Muito raro
<b>Distúrbios músculo esquelético, tecido conjuntivo e ósseos</b>	
Rigidez muscular	Muito raro



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

## **10. SUPERDOSE**

### **Sinais e sintomas**

Superdose aguda de cinarizina foi relatada com doses na faixa de 90 a 2.250mg. Os sinais e sintomas relacionados à superdose de cinarizina mais comumente relatados incluem: alterações do nível de consciência desde sonolência até estupor e coma, vômito, sintomas extrapiramidais e hipotonia. Em um pequeno número de crianças pequenas ocorreram convulsões. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas óbitos foram relatados após superdoses envolvendo cinarizina isoladamente ou associada a outras drogas.

### **Tratamento**

Não há antídoto específico. Em caso de superdose, o tratamento é sintomático e de suporte. É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de intoxicação para obter as últimas recomendações para o gerenciamento de uma sobredosagem.

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



### III – DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. nº 1.5584.0589

Farm. Resp.: Raquel Letícia Correia Borges - CRF-GO nº 6.248

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**Registrado e Importado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10

**Fabricado por: Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.**

Industrial Area 3 A.B. Road, Dewas - 455001

Madhya Pradesh, Índia



## Anexo B Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/02/2021	0515088/21-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2021	0515088/21-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2021	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido
28/04/2021		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2021		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2021	1.INDICAÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido