

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLUXUS 10 mg FLUNARIZINA COMPRIMIDOS

COMPOSICIÓN:

Flunarizina diclorhidrato (equiv. a 10 mg de Flunarizina base) 11,8 mg

Excipientes c.s: Povidona K-30, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Estearato de magnesio

DESCRIPCIÓN DE EL O LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y DE LA FORMA FARMACÉUTICA:

Descripción química:

Polvo granular, color marfil, insoluble en agua, poco soluble en acetona, soluble en alcohol y cloroformo PF. 210 – 230° C (con descomposición, humedad máxima 5%).

Descripción de la Forma farmacéutica:

Comprimidos biconvexos de color blanco de 7 mm. De diámetro aproximadamente 2,7 mm de alto superficie homogénea, ranurados, de 130 mg \pm 10% de peso (según USP XX Ed.).

Se presentan envasados en blíster dentro de cajas de cartulinas litografiadas con las inscripciones reglamentarias de identificación.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA:

Vasodilatador cerebral y periférico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS CON ESPECIAL ATENCIÓN A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE

La flunarizina es un derivado difluorado de la cinarizina que actúa como agente bloqueante del calcio. Se ha demostrado que la droga es un inhibidor potente de acción prolongada de la constricción inducida por el calcio en arterias aisladas (Van Nueten y Janssen, 1973)

Estudios farmacológicos posteriores han verificado que la flunarizina produce la abolición de las respuestas inducidas por el calcio en la arteria caudal de la rata y la arteria auricular del conejo, pero que no inhibe la actividad miógena de la vena-porta mesentérica de la rata, siendo sólo débilmente activa en antagonizar los efectos inotrópicos positivos inducidos por el calcio en el tejido miocárdico (Van Neuten y colaboradores, 1978). En consecuencia, parecería que la flunarizina inhibe la biodisponibilidad aumentada del activador calcio debida a la estimulación exógena del músculo liso vascular, sin interferir con su capacidad de producir el tono mígeno. Estas experiencias demostraron también que la acción de la flunarizina es selectiva para el músculo liso vascular, ya que no afecta a las respuestas inducidas por el calcio en los tejidos miocárdicos. Borgers y colaboradores (1980), investigaron la localización subcelular en que la flunarizina interfiere con el proceso contráctil inducido por el calcio.

Utilizando un método combinado de oxalato-piroantimonato, evaluaron mediante microscopía electrónica la distribución subcelular del calcio en preparaciones de arteria caudal de rata despolarizada que habían sido expuestas a concentraciones diversas de calcio. En las bandas despolarizadas, el calcio precipitado se distribuyó, principalmente sobre los elementos contráctiles y las micro vesículas que cubren la membrana celular. En cambio, en presencia de la flunarizina el precipitado se confinó predominantemente en el espacio extracelular. Borgers y colaboradores (1980) concluyeron a partir de estos resultados que la flunarizina interfiere con el ingreso de calcio a nivel de la membrana plasmática, pero sólo en el caso de que el ingreso del ión sea estimulado. También se encontró que la flunarizina reduce la hiperviscosidad patológica de la sangre que mejora la deformabilidad eritrocitaria (De Cree y colaboradores, 1979).

Si bien no se han dilucidado los mecanismos bioquímicos exactos, se sabe que la hipoxia (o sus consecuencias), reducen la deformabilidad de los glóbulos rojos, posiblemente como resultado de un excesivo ingreso de calcio a la célula. En grado dependiente de la dosis, la flunarizina inhibe la formación de equinocitos y la concomitante rigidización de la membrana inducida por la carga cálcica con un inóforo de calcio (De Clerck y colaboradores, 1979).

Ello sugiere fuertemente que la flunarizina puede contrarrestar la rigidización de los glóbulos rojos en condiciones fisiopatológicas y restaurar la deformabilidad de estas células, un requisito necesario para la perfusión adecuada en la microcirculación. Es debido a esta propiedad que la hiperviscosidad de la sangre de los pacientes con trastornos cardiovasculares se reduce luego del tratamiento con flunarizina (De Cree y colaboradores, 1979).

Se ha hallado que la flunarizina posee actividad anticonvulsiva (Desmedt y colaboradores, 1975). Este hecho, junto con la evidencia de que la flunarizina debía ser capaz de mejorar la circulación (en virtud de sus propiedades antivasoconstrictoras y su efecto reductor de la viscosidad sanguínea), urgieron el completo examen de la droga en búsqueda de propiedades antihipóxicas.

Efectos antihipóxicos:

El cuadro menciona la cantidad de pruebas en que se halló que el bloqueante del ingreso de Ca^{++} flunarizina presenta actividad antihipóxica, en comparación con antagonista del calcio (Amery y colaboradores, 1981). En este caso, la consideración más importante es que la flunarizina carece de una cantidad de propiedades tradicionalmente consideradas como relacionadas con los efectos protectores encefálicos, en particular la depresión metabólica. Sin embargo, la flunarizina es un potente “bloqueante del ingreso de calcio”. Esto se refiere a la prevención de la acumulación de calcio intracelular, que diferentes autores postulan en la actualidad como “vía final común” de la intoxicación celular (Siesjo 1981, Wauquier y colaboradores, 1981b), lo que ofrece un nuevo abordaje que vale la pena investigar.

Tabla 1. Prueba que se halló beneficiosa a la flunarizina (en comparación con antagonistas de calcio).

Modelos	Especies	Parámetros medidos	Referencias
Modelos de supervivencia -Hipoxia hipobárica -Disoxia citotóxica (cianuro de potasio) -Hipoxia hipóxica (100% de nitrógeno)	Pollo Ratas Ratas	Color de la cresta; supervivencia Supervivencia Supervivencia	Krstic y colaboradores,1979 Wauquier, 1982b Wauquier y colab., 1982a Wauquier, 1982b; Wauquier y colab., 1981b, 1982a
Modelos funcionales -Asfixia (hipercapnia) -Prueba de memoria de evitación pasiva -Conducta para beber -Isquemia hipóxica (preparación de Levine)	Ratas Ratas Ratas Ratas	Tiempo hasta el silencio EEG y recuperación Memoria (retención) Latencia para beber y consumo de agua Histología encefálica	Wauquier y colab. 1982 ^a , b Wauquier y colab. 1982 ^a , b Clincke y Wauquier, 1982 Van Reempts y colab. 1982
Modelo celular -Depresión de la dispersión	Ratas	Profundidad de la DD y recupera-(EEG y potencial CD)	Wauquier, 1982b, Wauquier y colab. 1982
Modelos de resucitación -Hipovolemia -Paro cardiaco -Oclusión y reperfusión carotideas bilaterales	Perros Ratas Gerbos	Presión arterial, ECG, EEG, supervivencia Presión arterial, ECG, respiración Evolución neurológica, supervivencia	No publicado Hermans y colab., 1982a y White y colab. 1982 Hermans y colab. 1982b
Pruebas anticonvulsivantes -Electroshock -Convulsiones audiógenas	Ratones Ratones	Convulsiones tónicas, supervivencia Convulsiones clínicas y tóxicas, supervivencia	No publicado No publicado

Modelos	Especies	Parámetros medidos	Referencias
-Metrazol máximo	Ratas	Convulsiones tónicas, supervivencia	Desmedt y colab. 1976
-Bicuculina	Ratas	Convulsiones tónicas, supervivencia	No publicado
-Alilglicina	Ratas	Convulsiones tónicas, supervivencia	Ashton y Wauquier 1979a
-Excitación amigdaloides	Ratas Perros	Convulsiones clónicas Convulsiones clónicas y tónicas	Ashton y Wauquier, 1979b Wauquier y colab. 1979b

Modo de acción

La flunarizina posee propiedades antihipóxicas basadas en las pruebas antes mencionadas. Como en el caso de etomidato, las propiedades anticonvulsionantes de la flunarizina pueden ser de importancia. Asimismo, la capacidad de flunarizina para evitar el ingreso anormal de calcio y por consiguiente la vasoconstricción arterial, y su capacidad para mejorar la perfusión al aumentar la deformabilidad eritrocitaria, pueden conducir a una mejor perfusión mística a nivel microcirculatorio.

1. Agente bloqueante del Ca^{++} , pero solo en condiciones de estimulación del ingreso de Ca^{++} . Puede lograr la protección de la célula encefálica.
2. Inhibidor potente y de acción prolongada de la constricción inducida por el Ca^{++} en arterias aisladas, pero sin efecto sobre la actividad miógena. Puede aumentar el FSC y reduce el vasoespasmo cerebral.
3. Disminuye la hiperviscosidad sanguínea patológica y mejora la deformabilidad eritrocitaria. Puede aumentar el FSC.
4. Actividad anticonvulsiva. Puede reducir la hiperactividad de la neurona por consiguiente el índice metabólico crebral de utilización de O_2 .
5. Actividad antihipóxica y antianóxica en modelos de hipoxia/hisquemia encefálicas.

Por consiguiente, la flunarizina podría ser intentada en el tratamiento profiláctico de la hipoxia encefálica crónica, como por ejemplo en presencia de síntomas de demencia senil, y del daño encefálico episódico, como por ejemplo en la epilepsia y la migraña.

Sosteniendo lo anterior, un estudio reciente de White y colaboradores (1982), demostró que la flunarizina era capaz de restaurar el flujo sanguíneo cortical cerebral normal consecutivo al paro cardíaco en perros. En esa investigación los perros sometidos a bypass cardiopulmonar fueron colocados en paro circulatorio normotérmico completo por 20 minutos, después de lo cual la circulación fue restaurada en los animales de control, este paro circulatorio dio

por resultado un incremento gradual y dependiente del tiempo en la resistencia vascular cerebral y una disminución del flujo sanguíneo cerebral (medido por el método térmico). Por el contrario, una baja dosis de flunarizina administrada por infusión, comenzando 10 minutos después de la reasunción del flujo, dio por resultado un flujo sanguíneo cerebral constante y continuo durante toda la experiencia. Esto pareció deberse a la prevención de la elevación de la resistencia vascular cerebral, como ocurrió en los perros no tratados. La reducción de la resistencia vascular cerebral producida por la flunarizina no pudo atribuirse a un efecto sobre la presión intracraneala, dado que esta no difirió significativamente en los animales tratados y los de control.

A nivel celular, se demostró que la flunarizina evita los cambios celulares isquémicos en el modelo de Levine de isquemia/hipoxia. Este efecto podría explicarse también mediante la actividad bloqueante del calcio de la droga. Las células gastan energía metabólica en mantener bajas concentraciones internas de calcio y en “envasar” el calcio en diversas organelas. El fracaso metabólico conduce a un ingreso masivo de calcio, el cual evita luego la producción de energía al provocar la disrupción mitocondrial dentro de la célula. En consecuencia, es posible que la flunarizina inhiba el daño celular neuronal causado por la hipoxia al evitar la sobrecarga celular masiva de calcio, preservando así la energía celular.

“Estudio comparativo de los efectos de la flunarizina y cinarizina sobre los músculos lisos y tejidos cardíacos”

J. M. Van Nuegten y Paj. Janssen, Arch, Int. Pharmacodyn 204, 37 – 55 (1973)

La flunarizina y cinarizina inhiben y previenen la vasoconstricción periférica de la pata trasera del perro y de las arterias aisladas del conejo. En general, flunarizina era más activa que la cinarizina. Ambos compuestos, pero especialmente la flunarizina presentaban un poco velocidad de comienzo y una duración de acción larga.

Los compuestos eran antagonistas de la histamina, tanto en forma competitiva como no-competitiva. Un antagonismo no-competitivo polivalente fue observado en preparados de músculo liso aislado y tejidos cardíacos.

Flunarizina y cinarizina estaban desprovistos de efectos anticolinérgicos específicos, propiedades adrenolíticas o adrenérgicos específicas en lugares de alfa y beta-receptores y actividad anti-serotonina específica. Se sugirió que ambos compuestos podrían actuar sobre la membrana celular mediante interacción con la función del calcio.

“Farmacología vestibular de flunarizina en comparación con la de cinarizina”
W.J. Oosterveld, Orl. 36; 157 – 164 (1974)

La flunarizina deprimió marcadamente la actividad vestibular en conejos. También se evaluó el efecto vestibular en un estudio cruzado múltiple a doble ciego en voluntarios humanos, empelando cinarizina como droga de referencia. La dosificación fue de 10 y 30 mg de flunarizina y 15 y 45 mg de cinarizina. Se tomaron trazados electronistagmográficos a diferentes intervalos después de la ingestión de la droga. Hubo una buena correlación entre la duración del nistagmo y la velocidad pico de la fase lenta del nistagmo. A las 2,5 horas, ambas dosis de flunarizina eran más activas que cinarizina 15 mg. Cuando los resultados de todas las pruebas de cinarizina fueron comparados con los de flunarizina, se observó una significativa diferencia a favor de la flunarizina.

Eficacia terapéutica y tolerancia a la flunarizina

En pacientes con trastornos circulatorios cerebrales y periféricos:
Selim Alfredo, Ars. Curandi – Argentina – 3: 164; 1979.

Se estudiaron 25 pacientes con alteraciones del riesgo vascular cerebral y periférico. Por procedimiento doble-cego 15 pacientes recibieron tratamiento con flunarizina y 10 placebo. La evaluación del déficit psíquico, físico-funcional, déficit de circulación periférica y la evaluación clínica global mostraron una evolución significativamente favorable en el grupo tratado con flunarizina.

Este hecho, que confirma resultados anteriores, sugiere que la droga utilizada mejora las condiciones de irrigación encefálica y periférica, produciendo una marcada mejoría de los signos y síntomas habituales en dichos casos.

De acuerdo con el esquema de dosificación empleado, la flunarizina no evidenció efectos colaterales de importancia y no mostró variaciones en los exámenes bioquímicos efectuados.

“Flunarizina un inhibidor del Ca inductor de constricción vascular en pacientes geriátricos”

Nikolaos P. Zissis, Vasihos Alevizos, Currente Therapeutic Reserarch; Vol. 29 – Nº3, March 1981.

El ión calcio es el determinante final de la constricción de los vasos de los músculos lisos. El flujo sanguíneo cerebral y el pH perivascular están regularmente disminuidos en la demencia senil. El orden de mantener la vasodilatación obtenida por la disminución del flujo cerebral, la flunarizina un potente inhibidor de la vasoconstricción inducida por el Ca fue administrado bajo condiciones de doble ciego con placebo, en 28 pacientes geriátricos. Dieciséis pacientes en el grupo de flunarizina fueron comparados con 12 pacientes en el grupo placebo, la duración del tratamiento fue de 12 semanas.

Los criterios de evaluación una escala de síntomas y test de capacidad mental sólo pacientes con al menos un score de 20 puntos fueron incluidos en el hial. Una mejoría muy significativa en la escala de síntomas de 8 a 18 fue obtenida solamente en el grupo flunarizina, todas las otras diferencias entre los dos grupos fueron no significativas. No efectos colaterales se demostraron.

INDICACIÓN Y USO CLÍNICO

Trastornos de la circulación cerebral:

- Pérdida de concentración.
- Trastornos del sueño (despertar precoz).
- Alteraciones de la memoria.
- Aislamiento social.
- Trastornos de la conducta.
- Fatiga psíquica.
- Incontinencia de esfínteres.
- Depresiones involutivas.

- Cefalea vascular.
- Secuela de traumatismo encefalocraneano.
- Secuelas postopopléticas.

Trastornos vestibulares

- Mareos.
- Vértigos.
- Náuseas, vómitos.
- Acúfenos.
- Mareos de viaje.
- Tinnitus.
- Nistagmo.

Trastornos de la circulación periférica

- Claudicación intermitente.
- Ulceras tróficas y varicosas.
- Pregangrena.
- Parestesias.
- Calambres nocturnos.
- Extremidades frías.

CONTRAINDICACIONES

No se conoce contraindicaciones para la flunarizina. A pesar de no existir evidencia de efectos embriotóxicos o teratogénicos en animales al prescribir flunarizina durante el embarazo se deben tener en cuenta los riesgos potenciales, frente a los posibles beneficios terapéuticos.

Se recomienda no administrarlo durante los 3 primeros meses de embarazo.

Hemorragia cerebral reciente.

INTERACCIONES

No presenta

PRECAUCIONES EN EL USO

Los pacientes bajo tratamiento que manifiesten estado de somnolencia y/o fatiga, no deben conducir automotores ni operar maquinarias, con los cuales la pérdida de atención puede provocar accidentes. No administrar en forma conjunta con depresores del sistema nervioso central.

REACCIONES ADVERSAS

Con muy escasa frecuencia pudo observarse somnolencia o fatiga pasajera. Estos si se presentan, desaparecen reduciendo la posología a la mitad.

SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS

Somnolencia, sequedad bucal, hipotensión. Tratamiento de dosis excesiva, sintomático.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGÍA)

Vía de administración: Oral

Posología: Salvo criterio médico, se recomienda 1 a 2 comprimidos al acostarse.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30 y 60 comprimidos.