

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **Denominazione del medicinale:**
MODITEN DEPOT 25 mg/1ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare
2. **Composizione qualitativa e quantitativa:** ogni fiala da 1 ml contiene:
flufenazina decanoato 25 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. **Forma farmaceutica:** soluzione iniettabile a rilascio prolungato oleosa, limpida, di colore giallo pallido, di odore caratteristico, per somministrazione intramuscolare.
4. **Informazioni cliniche**

4.1 Indicazioni terapeutiche

MODITEN DEPOT trova indicazione nella terapia della schizofrenia e delle sindromi maniacali. Nella schizofrenia cronica, attenua i sintomi più cospicui come le manifestazioni deliranti e allucinatorie, lo stato confusionale, il comportamento asociale. MODITEN DEPOT può essere utilmente impiegato nella terapia di mantenimento a lungo termine dei pazienti affetti da psicosi cronica trattabili ambulatorialmente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio di MODITEN DEPOT è strettamente individuale e varia da paziente a paziente secondo il tipo e la gravità della malattia trattata. MODITEN DEPOT deve essere somministrato per via intramuscolare.

Disordini psicotici

Adulti

Dose iniziale: il dosaggio iniziale varia da 12,5 a 25 mg (0,5-1 ml) somministrato ad intervalli di 3-4 settimane, comunque in accordo con la risposta del paziente.

Nei pazienti che non siano stati sottoposti a precedenti trattamenti con fenotiazine, si consiglia di iniziare con forme di flufenazina ad azione più rapida (flufenazina cloridrato) prima della somministrazione di MODITEN DEPOT. Questo permetterà di determinare la risposta del paziente alla flufenazina e di stabilire un dosaggio appropriato.

Terapia di mantenimento: una singola iniezione può essere efficace nel controllo dei sintomi schizofrenici fino a 4 settimane o più. In singoli pazienti le dosi possono variare da 12,5 mg a 100 mg (0,5 ml-4 ml) con incrementi di 12,5 mg somministrati con cautela ad intervalli varianti da 2 a 4 settimane. In taluni soggetti è possibile distanziare le iniezioni di 6 settimane o anche più.

Pazienti non sottoposti a precedenti terapie: nei pazienti senza eccitamento psicomotorio è possibile iniziare subito il trattamento con MODITEN DEPOT; in quelli con agitazione psicomotoria è consigliabile iniziare il trattamento con neurolettici ad azione più sedativa e più rapida. Non appena ottenuta la risposta desiderata, si inizia la somministrazione di MODITEN DEPOT con 25

mg (1 ml), aggiustandone il dosaggio successivamente, se necessario, e riducendo gradatamente il dosaggio dell'altro fenotiazinico.

Pazienti in trattamento con fenotiazinici ad azione rapida: si somministra MODITEN DEPOT riducendo gradualmente il dosaggio del fenotiazinico ad azione rapida, nel giro di alcuni giorni. Non esiste una formula di conversione da flufenazina ad azione rapida alla forma depot; i risultati di uno studio multicentrico su pazienti che assumevano da 5 a 60 mg di flufenazina cloridrato al giorno, hanno mostrato che 20 mg di flufenazina cloridrato sono equivalenti a 25 mg (1 ml) di MODITEN DEPOT ogni tre settimane. Questo porta ad un rapporto approssimativo di conversione di 0,5 ml (12,5 mg) di flufenazina decanoato ogni tre settimane per ogni 10 mg di flufenazina cloridrato al giorno.

Nei pazienti di cui sia nota una ipersensibilità ai fenotiazinici o che presentino condizioni morbose predisponenti a reazioni indesiderate, il trattamento dovrà essere iniziato con le dovute cautele impiegando un neurolettico ad azione rapida per via orale o parenterale fino al raggiungimento di una risposta terapeutica ottimale. Quindi, riducendo gradatamente il neurolettico ad azione rapida, si potrà iniziare la somministrazione di MODITEN DEPOT aggiustandone il dosaggio in accordo alla risposta del paziente.

Anziani

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati: infatti dosi comprese tra 1/4 e 1/3 di quelle impiegate negli adulti possono essere sufficienti per la maggior parte dei pazienti anziani.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Particolare attenzione va esercitata nei pazienti con pregressa ipersensibilità ad altre fenotiazine, a causa di una potenziale sensibilità crociata (vedere paragrafo 4.4).

MODITEN DEPOT è inoltre controindicato nei casi accertati o presunti di danno cerebrale subcorticale; in associazione con farmaci che deprimano il SNC (alcol, barbiturici, narcotici, ipnotici, ecc.); negli stati comatosi e nelle forme gravi di depressione.

Il suo impiego è anche controindicato in presenza di turbe dell'emopoiesi, di emopatie e di epatopatie.

L'uso di MODITEN DEPOT è controindicato in età pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medicinale deve essere usato sotto il personale controllo del medico.

MODITEN DEPOT non è adatto per il trattamento dei disturbi non psicotici o per la terapia a breve termine (meno di tre mesi) e non ha mostrato di essere efficace nella terapia dei disturbi comportamentali nei pazienti con ritardo mentale.

L'eventuale associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione (vedere paragrafo 4.5).

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Discinesia Tardiva (DT) - La Discinesia Tardiva, una sindrome caratterizzata da movimenti involontari e discinetici potenzialmente irreversibili, può svilupparsi in corso di terapia con neurolettici (antipsicotici) compresa la flufenazina.

Questa sindrome colpisce prevalentemente le donne anziane, ma risulta impossibile prevedere, in base alla sola prevalenza, quali pazienti possano presentarne i sintomi.

Sia il rischio di sviluppare la sindrome sia la suscettibilità a divenire irreversibile si ritiene aumentino all'aumentare della durata della terapia, così come della dose totale di farmaco somministrato. La sindrome, anche se meno comunemente, può svilupparsi in seguito a trattamenti di breve durata a bassi dosaggi.

Non ci sono trattamenti conosciuti per i casi stabilizzati di DT, sebbene essa possa regredire, parzialmente o totalmente, alla sospensione del neurolettico. Questo può però anche mascherare la presenza della sindrome sopprimendone, anche parzialmente, segni e sintomi. Non è conosciuto l'effetto a lungo termine di questa soppressione della sintomatologia.

Date queste considerazioni, i neurolettici devono essere prescritti in modo da minimizzare l'insorgenza della DT. Il trattamento cronico con neurolettici deve essere riservato a quei pazienti con una malattia cronica che rispondono al trattamento con neurolettici e per i quali un trattamento alternativo, egualmente efficace ma potenzialmente meno dannoso, non sia conosciuto o appropriato.

Nei pazienti che richiedano un trattamento cronico deve essere impiegata la dose più bassa possibile per il minor tempo possibile per produrre una risposta clinica soddisfacente. La necessità di continuare il trattamento deve essere valutata periodicamente.

In caso di comparsa di segni e sintomi di DT, la terapia deve essere interrotta.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM) - In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie), stato mentale alterato. Il trattamento della SNM consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva, associata a controllo medico (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione); va inoltre trattata ogni condizione clinica grave per la quale sia disponibile una terapia appropriata.

Qualora, dopo attenta valutazione, venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente controllato, a causa della possibile ricomparsa della sindrome.

A causa di una possibile sensibilità crociata, la flufenazina va usata con cautela nei pazienti che abbiano presentato ittero colestatico, dermatosi o altre reazioni allergiche ai derivati fenotiazinici. La sensibilità all'alcol, agli insetticidi fosforici e al calore eccessivo risulta accentuata durante la terapia con flufenazina.

La flufenazina va usata con cautela nei pazienti con storia di disordini convulsivi (attacchi di grande male sono documentati in pazienti in trattamento con flufenazina).

Particolare attenzione va posta nel somministrare la flufenazina a pazienti affetti da feocromocitoma, insufficienza mitralica o altre malattie cardiovascolari per gli eventuali effetti ipotensivi che si possono verificare, controllabili peraltro con noradrenalina (non con adrenalina, la cui azione può essere antagonizzata dalle fenotiazine).

I pazienti psicotici trattati con alte dosi di flufenazina e che devono essere

sottoposti ad interventi operatori necessitano di dosaggi inferiori di anestetici e di farmaci depressori del sistema nervoso centrale; occorre controllare anche l'eventuale comparsa di fenomeni ipotensivi.

La terapia con flufenazina può potenziare, con un meccanismo di tipo additivo, gli effetti di un eventuale trattamento concomitante con anticolinergici (vedere paragrafo 4.5).

Durante le terapie prolungate si possono manifestare danni epatici o renali, retinopatia pigmentaria, depositi nel cristallino e nella cornea e lo sviluppo di discinesia irreversibile.

In studi clinici randomizzati *versus* placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. MODITEN DEPOT deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Aumentata mortalità nei pazienti anziani con Demenza

I dati di 2 grandi studi osservazionali hanno mostrato che i soggetti anziani con demenza trattati con antipsicotici hanno riportato un aumentato piccolo rischio di morte in confronto a quelli non trattati. Non ci sono dati sufficienti per dare una stima certa dell'esatta grandezza del rischio e la causa dell'aumentato rischio non è nota.

MODITEN DEPOT non è autorizzato per il trattamento della demenza correlata ai disturbi del comportamento.

I farmaci neurolettici determinano un aumento dei livelli di prolattina, aumento che persiste durante la somministrazione cronica. In roditori in trattamento cronico con neurolettici è stato documentato un aumento delle neoplasie mammarie. Tuttavia, né gli studi clinici né quelli epidemiologici condotti finora hanno dimostrato una associazione tra questi farmaci e la tumorigenesi mammaria.

Un notevole rialzo della temperatura corporea può essere l'espressione di una reazione idiosincrasica e pertanto il trattamento deve essere interrotto.

Le fenotiazine possono aumentare lo stato di rigidità muscolare in individui predisposti o già affetti da malattia di Parkinson o da forme Parkinson-simili o da altri disturbi motori.

Se il paziente è in trattamento con un anticonvulsivante, può essere richiesta una dose maggiore di questo farmaco in concomitanza con la somministrazione del medicinale.

Come per ogni fenotiazina, il medico deve avvisare il paziente della possibilità di sviluppare una "polmonite silente" a seguito di un trattamento prolungato.

Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.

Con l'uso di medicinali antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolia venosa (TEV). Dato che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la TEV, ogni possibile fattore di rischio per la TEV

deve essere identificato prima e durante il trattamento con MODITEN DEPOT e devono essere intraprese misure di prevenzione.

MODITEN DEPOT contiene 15 mg di alcol benzilico per ml. Il medicinale non deve essere somministrato ai bambini prematuri o ai neonati. L'alcol benzilico può causare reazioni tossiche e reazioni anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età.

Il MODITEN DEPOT contiene olio di sesamo che può causare raramente gravi reazioni allergiche.

Brusca interruzione del trattamento: in generale le fenotiazine non producono dipendenza psichica. Ciononostante, sono stati riportati nausea, vomito, gastrite, vertigine e tremore a seguito di una brusca interruzione di una terapia ad alte dosi.

Uso negli anziani: gli antipsicotici devono essere usati con cautela nei pazienti anziani (>60 anni), dato che hanno un potenziale maggiore di incorrere in eventi avversi. La risposta individuale guiderà gli aggiustamenti del dosaggio che devono essere effettuati gradatamente (vedere paragrafo 4.2).

Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia di MODITEN DEPOT nei pazienti pediatrici non sono state determinate.

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci ad azione depressiva sul SNC, alcol, analgesici: la risposta del paziente all'alcol ed alle altre sostanze ad azione depressiva sul SNC come ipnotici, sedativi o forti analgesici può essere aumentata in concomitanza con MODITEN DEPOT. L'uso in associazione con analgesici narcotici può causare ipotensione e depressione del SNC o respiratoria.

Antidepressivi triciclici: le fenotiazine alterano il metabolismo degli antidepressivi triciclici. Le concentrazioni sieriche di entrambi aumentano. Gli effetti sedativi o muscarinici possono essere potenziati o prolungati. I triciclici possono aumentare il rischio potenziale di aritmia.

Litio: raramente è stata riportata neurotossicità durante l'uso combinato di litio e flufenazina.

ACE-Inibitori e diuretici tiazidici: attraverso un meccanismo additivo o di sinergia possono indurre ipotensione.

Antipertensivi: gli effetti antipertensivi di guanetidina, clonidina e probabilmente di altri bloccanti adrenergici possono essere bloccati. A sua volta la clonidina può diminuire l'attività antipsicotica delle fenotiazine.

Beta bloccanti: i livelli ematici di entrambi i farmaci possono aumentare, per cui si raccomandano dosaggi ridotti di entrambi.

Metrazamide: le fenotiazine possono esporre il paziente a convulsioni indotte da questa sostanza. Si raccomanda di interrompere la somministrazione di flufenazina nelle 48 ore precedenti e nelle 24 ore successive alla mielografia.

Adrenalina e altri simpaticomimetici: le fenotiazine possono antagonizzare l'azione dell'adrenalina e di altri simpaticomimetici e causare ipotensione severa.

Levodopa: le fenotiazine possono contrastare gli effetti anti-parkinsoniani della levodopa.

Anticolinergici/antimuscarinici: il blocco colinergico può essere potenziato in concomitanza con la somministrazione di MODITEN DEPOT, specialmente negli anziani. Gli effetti antimuscarinici possono essere potenziati o prolungati.

In questi casi si raccomanda un'attenta valutazione e un aggiustamento del dosaggio.

Anticonvulsivanti: la loro azione può essere alterata da MODITEN DEPOT.

Anticoagulanti: la loro azione può essere alterata da MODITEN DEPOT.

Antidiabetici: raramente le fenotiazine sono state associate a perdita del controllo glucidico nei pazienti con diabete.

Cimetidina: la cimetidina può ridurre le concentrazioni plasmatiche delle fenotiazine.

Antiacidi/antidiarroici: la loro somministrazione può interferire con l'assorbimento delle fenotiazine. La somministrazione degli antiacidi deve avvenire almeno un'ora prima o 2-3 ore dopo la dose di flufenazina.

Anfetamina/agenti anoressizzanti: possono produrre effetti farmacologici antagonisti.

Inibitori o substrati dell'enzima CYP450: la flufenazina è metabolizzata dal CYP2D6 ed è essa stessa un inibitore di questo enzima. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche della flufenazina possono essere aumentate da farmaci che sono o substrati o inibitori di questa isoforma CYP450 (es antidepressivi triciclici, SSRI) con aumento del rischio di reazioni avverse.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

In caso di somministrazione di farmaci vasoattivi, non usare adrenalina, ma sempre noradrenalina.

4.6 Fertilità Gravidanza ed allattamento

Nella donna in stato di gravidanza il medicinale va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico, non essendone stata stabilita la sicurezza in questa condizione. (Vedere paragrafo 5.2).

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso MODITEN DEPOT durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Non è noto se la flufenazina sia presente nel latte materno; tuttavia altre fenotiazine vengono escrete in esso. Occorre, pertanto, usare cautela nel valutare l'opportunità di somministrare il medicinale durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'uso del medicinale può interferire con le capacità fisiche e mentali richieste per condurre veicoli o per manovrare macchinari, specialmente durante i primi giorni di terapia. Con questo medicinale si può manifestare un aumento degli effetti dell'alcol che può modificare i tempi di reazione.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che possono osservarsi dopo somministrazione di fenotiazinici sono i seguenti:

Sistema Nervoso Centrale

Reazioni extrapiramidali, prevalentemente di tipo discinetico, per lo più reversibili o controllabili con farmaci specifici antiparkinsoniani e con riduzioni del dosaggio: pseudoparkinsonismo, distonia, discinesia, acatisia, crisi oculogire, opistotono e iperreflessia. L'incidenza di questi eventi dipende

principalmente dalla sensibilità individuale, ma i dosaggi e l'età del paziente sono anche determinanti. Discinesia tardiva: caratterizzata da movimenti involontari coreo-atetosici che possono coinvolgere la lingua, la faccia, la bocca, le labbra, o le mascelle (per esempio la protrusione della lingua, guance gonfie, increspatura della bocca, movimenti masticatori), il tronco e le estremità. La sindrome, largamente variabile per severità o livello d'inabilità prodotto, può divenire clinicamente manifesta sia durante il trattamento, in occasione della riduzione del dosaggio, sia per effetto della sospensione del farmaco. Il riconoscimento precoce della sindrome è importante. Per aumentare le probabilità di diagnosticare la sindrome precocemente, il dosaggio del neurolettico, se possibile, deve essere periodicamente ridotto osservando il paziente per la comparsa di segni e sintomi che possono essere mascherati dallo stesso neurolettico.

Altri effetti sul SNC: è stata riportata l'insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna, eventualmente associata con leucocitosi, febbre, livelli elevati di CPK, disfunzione epatica e insufficienza renale acuta. Possono manifestarsi sonnolenza o letargia. Inoltre le fenotiazine sono note per causare agitazione, eccitamento, o sogni bizzarri in alcuni pazienti. Infine, si può manifestare un'alterazione del tracciato elettroencefalografico e delle proteine nel fluido cerebrospinale e, raramente, edema cerebrale.

Apparato cutaneo e reazioni allergiche: eritema, prurito, orticaria, seborrea, eczema, fenomeni di fotosensibilizzazione e dermatite esfoliativa. Si possono verificare reazioni anafilattiche e shock anafilattico. Raramente possono manifestarsi asma, edema laringeo ed edema angioneurotico.

Sistema nervoso autonomo: ipertensione e fluttuazioni della pressione arteriosa. L'ipotensione raramente costituisce un problema con l'uso della flufenazina, tuttavia, è necessario monitorare attentamente i soggetti con fattori di rischio quali pazienti affetti da feocromocitoma, insufficienza cerebrovascolare o renale o gravi insufficienze della riserva cardiaca come l'insufficienza mitrale. In caso di ipotensione severa devono immediatamente essere intraprese azioni di supporto che includono l'uso di farmaci vasopressori. La noradrenalina è il farmaco di scelta in questi casi; NON USARE adrenalina in quanto il suo effetto viene invertito, provocando un ulteriore abbassamento della pressione.

Altri effetti includono nausea, inappetenza, salivazione, poliuria, sudorazione, secchezza delle fauci, cefalea e costipazione. Il loro controllo si ottiene con la riduzione o l'interruzione temporanea del trattamento.

In alcuni pazienti sono stati riportati visione offuscata, glaucoma, paralisi della vescica, incuneamento fecale, ileo paralitico, tachicardia, congestione nasale.

Effetti metabolici ed endocrini: in terapia con fenotiazine si sono manifestati eventi come modificazioni del peso corporeo, edema periferico, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, iposodiemia, ginecomastia, lattazione anormale, irregolarità mestruali, falsa positività dei test di gravidanza, disfunzione erettile nell'uomo e alterazioni della libido nella donna.

Effetti ematologici: è raccomandato un esame quantitativo delle cellule ematiche per le possibilità di discrasie che includono leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e porpora non trombocitopenica, eosinofilia e pancitopenia. Inoltre, in caso di dolorabilità delle fauci, delle gengive o della gola, o in caso di sintomi di infezione delle alte vie respiratorie con una conferma di depressione midollare (conta leucocitaria) la terapia va sospesa e va istituito un trattamento adeguato.

Alterazioni epatiche: con l'uso della flufenazina è stato riportato ittero

colestatico, particolarmente durante il primo mese di terapia. In questo caso il trattamento deve essere sospeso. Si sono manifestate anche alterazioni nei test di funzionalità epatica ed epatiti.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali: sindrome da astinenza neonatale, frequenza non nota, sintomi extrapiramidali (Vedere paragrafo 4.6)

Altre manifestazioni occasionalmente segnalate con l'uso di derivati fenotiazinici: sono state riportate improvvise, inattese morti in pazienti psicotici ospedalizzati, in trattamento con fenotiazine. Condizioni predisponenti a questo evento sono danni cerebrali o convulsioni pregresse. In questi pazienti vanno evitate alte dosi.

Inoltre, febbre, vomito, sindrome lupus eritematoso-simile, alterazione dei tracciati ECG, pigmentazione cutanea, opacità corneale e lenticolare.

Sono stati osservati con MODITEN DEPOT o altri farmaci della stessa classe casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

Sono stati segnalati casi molto rari di morte improvvisa.

Con l'uso di medicinali antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda.

4.9 Sovradosaggio

Manifestazioni di sovradosaggio sono: esaltazione degli effetti indesiderati già descritti e in particolare reazioni extrapiramidali gravi, ipotensione, sedazione. La depressione del SNC può progredire fino al coma con areflessia. Agitazione, confusione ed eccitazione possono comparire precocemente e per lievi intossicazioni. Sospendere il farmaco e instaurare idonea terapia antiparkinson, miorilassante, e/o antistaminica. Qualora si rendesse necessario, non usare mai adrenalina ma noradrenalina.

Esperienze limitate indicano che le fenotiazine non sono dializzabili. Perciò emodialisi, dialisi peritoneale, exanguino-trasfusione e diuresi forzata non sono efficaci nell'avvelenamento da fenotiazine.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, antipsicotici – ATC: N05B02, flufenazina.

La flufenazina decanoato agisce a livello del sistema nervoso centrale sebbene il meccanismo attraverso il quale esplica la sua azione terapeutica non sia ancora del tutto chiarito. Nell'azione dei neurolettici sono coinvolti principalmente i seguenti meccanismi: blocco dei recettori dopaminergici, blocco dei recettori alfa-adrenergici; azione anticolinergica. La flufenazina ed i suoi derivati esterificati si distinguono dagli altri fenotiazinici sotto diversi aspetti: esercitano un effetto sedativo meno intenso e potenziano in minor misura gli effetti propri dei farmaci depressori centrali e degli anestetici. Essi, infine, rispetto ai più vecchi composti fenotiazinici, influiscono in misura minore sui valori della pressione arteriosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La flufenazina possiede una liposolubilità maggiore di quella delle altre fenotiazine: tuttavia essa viene rilasciata più lentamente dal tessuto adiposo. Studi condotti hanno dimostrato che la flufenazina decanoato si associa selettivamente a costituenti della frazione solubile del tessuto muscolare: ciò

renderebbe il decanoato disponibile a processi di idrolisi, nel punto di inoculo, da parte delle esterasi plasmatiche, muscolari, epatiche. Il lento assorbimento del medicinale viene ulteriormente favorito dalla sua solubilizzazione in olio di sesamo. La flufenazina decanoato determina nel plasma un picco massimo di concentrazione tra l'8^a e la 12^a ora (entro le prime 24 ore) e l'inizio dell'azione è nelle 24-72 ore successive all'iniezione; quindi la curva rappresentativa del tasso ematico assume un andamento *a plateau* per due-tre settimane e successivamente le concentrazioni iniziano lentamente a decrescere. La flufenazina viene largamente metabolizzata dal fegato in un primo passaggio, e viene escreta sia nelle urine sia nelle feci. L'emivita del farmaco, il cui legame proteico è particolarmente elevato (>90%), risulta essere di 7-10 giorni. La flufenazina viene in parte eliminata come tale e in parte coniugata. Le fenotiazine attraversano la barriera ematoencefalica, attraversano facilmente la placenta e non possono essere rimosse dalla dialisi. Non è noto se la flufenazina sia presente nel latte materno; tuttavia altre fenotiazine hanno mostrato di esservi escrete.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Tossicità acuta (DL 50): nel topo, via sottocutanea 450 mg/kg; nel ratto, via sottocutanea > 500 mg/kg; nel ratto, i.p. >750 mg/kg.

Tossicità cronica: nel ratto per via sottocutanea 10 mg/kg una volta a settimana per 26 settimane. Nessuna alterazione dei diversi parametri biologici considerati: variazione del peso corporeo, emocromo, numero globuli bianchi e formula leucocitaria, tempo di protrombina, glicemia, azoto ureico, colesterolo, trigliceridi, transaminasi, variazione del peso dei principali organi (fegato, milza, reni, cuore, cervello, surreni, tiroide, testicoli, ipofisi). Nel cane, per via sottocutanea 10 mg/kg una volta a settimana per 16 settimane: nessuna variazione significativa dei parametri biologici controllati (conta globuli rossi, conta globuli bianchi, formula leucocitaria, glicemia, azotemia).

Studi sulla riproduzione: prove su femmine di ratto e coniglio gravide. Le femmine di ratto sono state trattate con 10 mg/kg ogni 4 giorni per via sottocutanea dal 1° al 20° giorno dall'accoppiamento, mentre le femmine di coniglio hanno ricevuto 5 mg/kg a giorni alterni dal 7° al 15° giorno. Dai risultati riscontrati il farmaco non risulta interferire con il normale sviluppo fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcol benzilico, olio di sesamo.

6.2 Incompatibilità

Il medicinale è incompatibile con tutti i veicoli acquosi.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

Non refrigerare o congelare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

fiale in vetro neutro, confezionate in rondò di cartoncino bianco ondulato, in

astucci da 1 fiala.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione:
nessuna istruzione particolare

7. **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l., Via Virgilio Maroso, 50 - Roma

8. **Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**
A.I.C. n° 022750020.

9. **Data della prima autorizzazione/del rinnovo dell'autorizzazione:** Maggio 2010.

10. **Data di revisione del testo:** Novembre 2012-