

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MODECATE 25 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 25 mg de flufenazina decanoato.

Excipientes con efecto conocido: cada ml contiene 15 mg de alcohol bencílico y 1 ml de aceite de sésamo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Modecate está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis paranoide, así como terapia de mantenimiento en pacientes crónicos con dificultades para seguir una medicación oral.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis óptima de fármaco y la frecuencia de administración deben determinarse para cada paciente, ya que se ha observado que las dosis necesarias varían según las circunstancias clínicas y la respuesta individual al fármaco.

Modecate puede administrarse por inyección intramuscular o subcutánea.

Adultos: en pacientes que no hayan sido previamente tratados con fenotiazinas, antes de administrar Modecate es aconsejable iniciar el tratamiento con una forma de flufenazina de duración más corta (flufenazina hidrocloreuro), para determinar la respuesta del paciente a flufenazina y establecer la dosis adecuada.

Dosis inicial: para la mayoría de los pacientes se puede administrar una dosis de 12,5 a 25 mg (0,5 a 1 ml) de Modecate como terapia de inicio. Las administraciones posteriores y el intervalo de dosis se determinarán en base a la respuesta del paciente.

Terapia de mantenimiento: una única administración puede ser eficaz para controlar los síntomas de esquizofrenia durante 4 semanas o más. Se ha encontrado que durante la terapia de mantenimiento la respuesta a una dosis única dura 6 semanas en algunos pacientes. La dosis no debe exceder los 100 mg. Si es necesario administrar dosis superiores a los 50 mg, la dosis siguiente así como las posteriores deben realizarse con precaución, de forma progresiva, con incrementos de 12,5 mg.

Pacientes gravemente agitados: estos pacientes deben tratarse inicialmente con una forma de flufenazina de duración más corta como flufenazina hidrocloreuro inyectable. Cuando hayan desaparecido los síntomas agudos se pueden administrar 25 mg (1 ml) de Modecate. Las dosis posteriores se ajustarán según sea

necesario.

En aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a las fenotiazinas o con trastornos que conlleven reacciones excesivas, se debe iniciar el tratamiento con cuidado, administrando flufenazina hidrocloreto oral o parenteral. Se podrá administrar una dosis equivalente de Modecate cuando se obtenga el efecto farmacológico deseado y se haya establecido una dosis adecuada. Los ajustes de dosis posteriores se realizarán de acuerdo con la respuesta del paciente.

Conversión de la dosis de flufenazina de corta duración a Modecate: no se puede dar una fórmula exacta para determinar la cantidad que se necesita de Modecate a partir de una forma de flufenazina de duración más corta. Sin embargo, en un estudio multicéntrico controlado, los pacientes que recibieron dosis orales diarias de 5 a 60 mg de flufenazina hidrocloreto mostraron que 20 mg diarios de flufenazina hidrocloreto equivalen a 25 mg (1 ml) de Modecate cada tres semanas. Esto representa un factor de conversión aproximado de 0,5 ml (12,5 mg) de flufenazina decanoato cada tres semanas por cada 10 mg diarios de flufenazina hidrocloreto.

Pacientes de edad avanzada: una dosis de 1/4 a 1/3 de la dosis recomendada para adultos jóvenes será suficiente para la mayoría de los pacientes de edad avanzada. La respuesta clínica deberá ser vigilada y la dosis ajustada. Si es necesario un incremento de dosis, deberá realizarse de forma gradual.

Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

Insuficiencia renal o hepática: no se dispone de datos suficientes sobre el ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal o hepática.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Historial de sensibilidad a otras fenotiazinas, ya que pueden ocurrir casos de sensibilidad cruzada.
- Lesión encefálica subcortical sospechada o confirmada.
- Pacientes que reciben dosis elevadas de depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, narcóticos, hipnóticos...).
- Pacientes comatosos o con depresión severa.
- Discrasias sanguíneas o lesiones hepáticas.
- Enfermedad de Parkinson.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Hipertrofia prostática.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha demostrado que Modecate sea eficaz en el tratamiento de los trastornos de la conducta en pacientes con retraso mental. No se recomienda su utilización en trastornos no psicóticos o tratamiento a corto plazo (< 3 meses).

Los fármacos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada (> 60 años), ya que estos pacientes tienen mayor posibilidad de tener reacciones adversas.

Discinesia tardía

Los pacientes tratados con fármacos neurolepticos (antipsicóticos), incluyendo la flufenazina, pueden desarrollar discinesia tardía (DT), síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios y que puede ser potencialmente irreversible. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres, no es posible predecir qué pacientes son más propensos a desarrollar el síndrome.

Se cree que tanto el riesgo de desarrollar el síndrome como la posibilidad de que llegue a ser irreversible aumentan a medida que la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de fármacos neurolépticos administrados es mayor. Sin embargo, aunque es menos frecuente, el síndrome puede desarrollarse después de períodos de tratamiento relativamente cortos con dosis bajas.

No existe un tratamiento conocido para los casos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento con neurolépticos. Sin embargo, el tratamiento con neurolépticos, incluyendo flufenazina, puede suprimir total o parcialmente los signos y síntomas del síndrome, y en consecuencia, puede enmascarar el proceso. Se desconoce el efecto que la supresión de los síntomas tiene sobre el curso del síndrome a largo plazo.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, los neurolépticos deberán prescribirse de manera que se minimice lo más posible la aparición de discinesia tardía. Generalmente, el tratamiento crónico con neurolépticos deberá reservarse para pacientes que padezcan una enfermedad crónica que:

- 1) se conozca que responde a los fármacos neurolépticos y
- 2) para pacientes para los que, con igual eficacia, no exista o no sea apropiado un tratamiento alternativo potencialmente menos peligroso.

En aquellos pacientes que requieran un tratamiento crónico deberá establecerse la dosis más pequeña y el tratamiento de más corta duración con el que se obtenga una respuesta clínica satisfactoria. Debe evaluarse periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento con neurolépticos en aquellos pacientes en los que aparezcan signos o síntomas de discinesia tardía. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Síndrome Neuroléptico Maligno (hipertermia con trastornos del sistema extrapiramidal y autónomo; hiperpirexia inducida por neurolépticos)

Se ha descrito un conjunto de síntomas, a veces potencialmente fatal, llamado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), asociado con la administración de fármacos antipsicóticos y caracterizado por hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca).

El tratamiento del SNM deberá incluir: 1) interrupción inmediata de la administración de fármacos antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para la terapia; 2) tratamiento intensivo de los síntomas y vigilancia médica; y 3) tratamiento de cualquier problema concomitante grave para el que exista un tratamiento específico. No existe un criterio general sobre el tratamiento farmacológico específico que se debe administrar en casos de SNM no complicado.

Si el paciente precisa tratamiento con fármacos antipsicóticos después de recuperarse del SNM, se debe considerar con precaución la posible reintroducción de la terapia. El paciente deberá ser estrechamente vigilado ya que se han comunicado casos de recidivas de SNM.

Debido a la posibilidad de sensibilidad cruzada, la flufenazina debe emplearse con cautela en pacientes que hayan desarrollado ictericia colestásica, dermatosis u otras reacciones alérgicas a los derivados de la fenotiazina.

Los pacientes psicóticos que reciban grandes dosis de fármacos fenotiazínicos deben ser vigilados cuidadosamente si son sometidos a intervenciones quirúrgicas debido a posibles fenómenos hipotensivos; en consecuencia, puede ser necesaria la reducción de las dosis de anestésicos o depresores del sistema nervioso central.

Los efectos de los anticolinérgicos pueden verse potenciados en algunos pacientes que reciben flufenazina

debido a la adición de efectos anticolinérgicos.

Se han descrito casos de lesión hepática o renal, retinopatía pigmentaria, depósitos en el cristalino y la córnea, pigmentaciones y discinesia irreversible con tratamientos prolongados.

La flufenazina debe emplearse con precaución en pacientes expuestos a temperaturas extremas o a insecticidas fosforados, en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos (ya que se han descrito casos de convulsiones tipo gran mal en pacientes que recibían flufenazina) y en pacientes con trastornos especiales como insuficiencia mitral u otras enfermedades cardiovasculares, o feocromocitoma.

También debe emplearse con precaución en pacientes que presentan hipotiroidismo.

Aunque, en general, las fenotiazinas no producen dependencia psíquica, tras la interrupción brusca del tratamiento con dosis altas se ha comunicado gastritis, náuseas y vómitos, mareos y temblores.

Los medicamentos neurolépticos elevan los niveles de prolactina, que se mantienen elevados durante la administración crónica. Se ha encontrado un aumento de la neoplasia mamaria en roedores después de la administración crónica de medicamentos neurolépticos. Sin embargo, ni estudios clínicos ni estudios epidemiológicos realizados hasta el momento han mostrado una asociación entre la administración crónica de este medicamento y la tumorigénesis mamaria.

Como con cualquier otro medicamento fenotiazínico, el médico debe considerar la posibilidad de desarrollo de neumonías silenciosas en pacientes que reciban tratamientos prolongados.

Otras precauciones

Prolongación del intervalo QT

Debido a que las fenotiazinas pueden prolongar el intervalo QT, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con enfermedad cardiovascular o prolongación del intervalo QT, tanto congénito como adquirido. Se debe evitar el tratamiento concomitante con otros medicamentos que se conoce que causan prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5 y 4.8).

Acontecimientos cerebrovasculares

Se ha visto en ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, en poblaciones con demencia con algunos antipsicóticos atípicos, cómo aumentó aproximadamente tres veces el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares. No se conoce el mecanismo por el que aumenta el riesgo. El aumento del riesgo no puede ser excluido para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Flufenazina debería usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de apoplejía.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo para el TEV, se deben identificar estos factores antes y durante el tratamiento con Modecate y adoptar medidas preventivas.

Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia

Datos procedentes de dos estudios observacionales muestran que los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con pacientes no tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación firme de la magnitud de este riesgo y la causa del incremento del riesgo es desconocida.

Modecate no está autorizado para el tratamiento de la demencia relacionado con trastornos del comportamiento.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

Este medicamento puede producir raramente reacciones alérgicas graves porque contiene aceite de sésamo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Depresores del sistema nervioso central/Alcohol/Analgésicos: la respuesta del paciente al alcohol y a otros depresores del SNC tales como hipnóticos, sedantes o analgésicos potentes, puede verse aumentada con el uso de Modecate. El uso combinado de analgésicos narcóticos puede causar hipotensión así como depresión del SNC y respiratoria.

Antidepresivos tricíclicos: las fenotiazinas alteran el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos aumentando las concentraciones séricas de estos fármacos así como de la fenotiazina. Los efectos sedantes y antimuscarínicos pueden ser potenciados o prolongados. Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar la posibilidad de aparición de arritmias.

Litio: en raras ocasiones se ha comunicado neurotoxicidad cuando se administró conjuntamente litio y flufenazina.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/Diuréticos tiazídicos: puede aparecer hipotensión por adición de efectos o actividad farmacológica sinérgica.

Antihipertensivos: puede bloquearse la acción antihipertensora de guanetidina, clonidina y posiblemente otros fármacos antihipertensivos bloqueantes adrenérgicos. La clonidina puede disminuir la actividad antipsicótica de las fenotiazinas.

Beta-bloqueantes: los niveles plasmáticos de ambos fármacos pueden incrementarse. Se recomienda reducir las dosis de ambos fármacos.

Metrizamida: las fenotiazinas pueden predisponer a la aparición de ataques inducidos por metrizamida. Se debe interrumpir el tratamiento con flufenazina 48 horas antes y al menos 24 horas después de realizar una mielografía.

Epinefrina y otros simpaticomiméticos: las fenotiazinas pueden antagonizar la acción de la adrenalina y de otros fármacos simpaticomiméticos causando hipotensión grave.

Levodopa: las fenotiazinas pueden alterar el efecto antiparkinsoniano de la L-dopa.

Anticolinérgicos/Antimuscarínicos: el bloqueo colinérgico puede ser mayor cuando se administra Modecate con fármacos anticolinérgicos, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los efectos antimuscarínicos pueden potenciarse o prolongarse. Cuando Modecate se administra con otros fármacos anticolinérgicos o antimuscarínicos se precisa un estricto seguimiento y un cuidadoso ajuste de la dosis.

Anticonvulsivantes: Modecate puede alterar la acción de los anticonvulsivantes.

Anticoagulantes: las fenotiazinas pueden alterar el efecto de los anticoagulantes.

Antidiabéticos: en algunas ocasiones las fenotiazinas se han asociado con pérdida del control de los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes.

Cimetidina: puede reducir las concentraciones plasmáticas de las fenotiazinas.

Antiácidos/Antidiarreicos: la administración conjunta de antiácidos o antidiarreicos con flufenazina puede interferir con la absorción de flufenazina. La administración de antiácidos debe espaciarse al menos 1 hora antes o 2-3 horas después de la administración de la dosis de flufenazina.

Anfetaminas/Fármacos anorexígenos: la administración conjunta puede provocar efectos farmacológicos antagónicos.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: deben evitarse los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como también cualquier medicamento que pueda causar un desequilibrio electrolítico o un aumento de la concentración de flufenazina en la sangre (ver sección 4.4 y 4.8).

Sustratos o inhibidores de la enzima P450: la flufenazina es metabolizada por la enzima P450 2D6 y es en sí misma un inhibidor de esta enzima metabolizadora del fármaco. Por lo tanto, las concentraciones de flufenazina en plasma pueden estar aumentadas y sus efectos se pueden prolongar por medicamentos que sean bien sustratos o inhibidores de esta isoforma P450, produciendo posiblemente toxicidad cardíaca, efectos adversos anticolinérgicos o hipotensión ortostática.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la utilización de flufenazina durante el embarazo.

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluido Modecate) durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

Las fenotiazinas atraviesan la barrera hematoencefálica, atraviesan la placenta fácilmente y no pueden ser eliminadas mediante diálisis.

Flufenazina decanoato debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio esperado supera el riesgo. Se debe administrar la dosis más baja posible durante el menor tiempo.

Lactancia

No se sabe si flufenazina aparece en la leche materna. Sin embargo, otras fenotiazinas sí se excretan en la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Modecate sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

El empleo de este fármaco puede afectar la capacidad mental y física necesaria para conducir un automóvil u operar con maquinaria pesada, particularmente durante los primeros días del tratamiento.

El uso de este medicamento puede potenciar el efecto del alcohol.

4.8 Reacciones adversas

Sistema nervioso central: las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia en relación con la administración de fenotiazinas comprenden síntomas extrapiramidales que incluyen pseudoparkinsonismo, distonía, discinesia, acatisia, crisis oculogiras, opistótonos e hiperreflexia. La mayoría de estos síntomas son reversibles; sin embargo, pueden persistir. Como con cualquier otro derivado fenotiazínico, la incidencia y gravedad de estas reacciones adversas dependen más de la sensibilidad del paciente que de

otros factores, pero tanto la dosis como la edad del paciente también son determinantes.

Los síntomas extrapiramidales pueden ser alarmantes y se debe alertar al paciente acerca de su posible aparición, así como volver a evaluar su estado. Generalmente, estos síntomas pueden controlarse mediante la administración de anticolinérgicos o fármacos antiparkinsonianos (como mesilato de benzotropina) y la reducción subsiguiente de la dosis.

Discinesia tardía: el síndrome se caracteriza por movimientos coreoatetósicos involuntarios que afectan a la lengua, la cara, la boca, los labios o la mandíbula inferior (por ejemplo, protusión de la lengua, resoplidos, fruncido de la boca, movimientos de masticación), el tronco y las extremidades. La gravedad del síndrome y el grado de incapacidad que produce pueden variar considerablemente.

El síndrome puede reconocerse clínicamente durante el tratamiento, en la reducción de la dosis o cuando se retira el medicamento. Es importante la detección precoz de la discinesia tardía. Para aumentar la probabilidad de descubrir el síndrome lo más precozmente posible, debe reducirse periódicamente la dosis del fármaco neuroléptico (si las circunstancias clínicas lo permiten) y debe observarse si el paciente desarrolla signos del trastorno. Esto es crítico ya que los fármacos neurolépticos pueden enmascarar los signos del síndrome.

Se ha visto en ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, en poblaciones con demencia con algunos antipsicóticos atípicos, cómo aumentó aproximadamente tres veces el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares.

Otros efectos sobre el sistema nervioso central: se han comunicado casos de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en pacientes tratados con fármacos neurolépticos. Se ha comunicado leucocitosis, fiebre, elevación de la creatinin-fosfoquinasa, alteración de la función hepática y fallo renal agudo en pacientes con SNM.

Pueden aparecer somnolencia o letargo. Se han descrito casos de agitación, excitación, convulsiones y sueños extraños en algunos pacientes, asociados al tratamiento con derivados de la fenotiazina. Asimismo, pueden aparecer alteraciones electroencefalográficas o en las proteínas del líquido cefalorraquídeo. En raras ocasiones se han descrito casos de edema cerebral.

Sistema nervioso autónomo: se han descrito hipertensión y alteraciones en la presión sanguínea asociadas al tratamiento con flufenazina.

Trastornos cardiacos: prolongación QT, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, inexplicable muerte repentina, paro cardiaco y torsades de pointes, son efectos de las fenotiazinas (ver sección 4.4 y 4.5).

En raras ocasiones se ha presentado hipotensión con flufenazina. Sin embargo, los pacientes con feocromocitoma, insuficiencia vascular cerebral o renal, o deficiencias graves de la reserva cardiaca (como en la insuficiencia mitral), parecen ser particularmente propensos a reacciones de hipotensión con compuestos fenotiazínicos, y en consecuencia, deberán ser observados cuando se administre el fármaco. Si aparece hipotensión grave deben instaurarse medidas de apoyo tales como fármacos vasopresores administrados por vía intravenosa. Bitartrato de levarterenol inyectable es el fármaco más adecuado para este propósito. NO se debe utilizar EPINEFRINA, ya que los derivados de la fenotiazina pueden invertir la acción dando lugar a una mayor disminución de la presión sanguínea.

Otras reacciones incluyen náuseas y pérdida de apetito, salivación, sudoración, sequedad de boca, dolor de cabeza y estreñimiento. Generalmente, los efectos sobre el sistema autónomo se controlan mediante la reducción de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento.

En algunos pacientes los derivados de la fenotiazina pueden ocasionar visión borrosa, glaucoma, parálisis de la vejiga, impactación fecal, íleo paralítico, taquicardia o congestión nasal.

Efectos metabólicos y endocrinos: en pacientes tratados con fenotiazinas se han comunicado cambios en el peso corporal, edema periférico, hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, lactación anormal, ginecomastia, irregularidades de la menstruación, resultados falsos en las pruebas de embarazo, impotencia masculina y cambios de la libido de la mujer.

Reacciones alérgicas: con los derivados fenotiazínicos se han comunicado casos de prurito, eritema, urticaria, seborrea, fotosensibilidad, eczema e incluso dermatitis exfoliativa. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones anafilácticas que pueden presentar algunos pacientes. En raras ocasiones pueden aparecer casos de asma, edema de laringe y edema angioneurótico.

Reacciones hematológicas: se recomienda realizar recuentos sanguíneos de rutina ya que se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo leucopenia, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica o no, eosinofilia y pancitopenia. En caso de dolor en la cavidad bucal, en las encías o en la garganta, o cualquier otro síntoma de infección de las vías respiratorias superiores, y si el recuento leucocitario indica una depresión de la médula ósea, debe interrumpirse el tratamiento e instituirse inmediatamente las medidas de soporte adecuadas.

Efectos hepáticos: se han descrito casos de ictericia colestásica con el tratamiento con flufenazina, particularmente durante los primeros meses del tratamiento. En caso de desarrollarse ictericia debe interrumpirse el tratamiento. Se han comunicado alteraciones de las pruebas hepáticas y hepatitis en pacientes que recibían flufenazina.

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales: se han notificado casos de síndrome de abstinencia neonatal de frecuencia desconocida (ver sección 4.6).

Otros efectos: en pacientes psicóticos hospitalizados en tratamiento con fenotiazinas, en raras ocasiones se han descrito muertes súbitas, inexplicables e inesperadas. Los pacientes con antecedentes de lesiones encefálicas o de convulsiones parecen presentar una mayor predisposición a estos casos de muerte súbita; en consecuencia, deben evitarse las dosis elevadas en pacientes con historia previa de convulsiones. Otras reacciones descritas en tratamientos de larga duración incluyen fiebre, vómitos, un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico y alteraciones electrocardiográficas, así como pigmentación de la piel y opacidad de la córnea y del cristalino.

Frecuencia desconocida: Se han notificado casos de tromboembolismo venoso incluyendo embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda con medicamentos antipsicóticos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En general, los síntomas de sobredosificación constituyen una extensión de los efectos farmacológicos y de las reacciones adversas conocidas, entre las cuales los más importantes son: 1) reacciones extrapiramidales graves, 2) hipotensión o 3) sedación. La depresión del sistema nervioso central puede dar lugar a coma con arreflexia. En el caso de intoxicación ligera o moderada puede aparecer letargia, confusión y excitación. Debe interrumpirse la administración del fármaco y tratarse los síntomas de sobredosis con medidas de soporte adecuadas. Debe intentarse el lavado gástrico hasta varias horas después de una sobredosis por vía oral, seguido de la administración de carbono activo y posteriormente catárticos.

En caso de aparecer hipotensión severa deben instituirse inmediatamente medidas de soporte adecuadas, incluyendo la administración de fármacos vasopresores por vía intravenosa. El fármaco más apropiado para ello es el bitartrato de levarterenol, no debiendo utilizarse la epinefrina, ya que se ha observado que los derivados de la fenotiazina revierten su acción, ocasionando una reducción adicional de la presión sanguínea. En caso de reacciones extrapiramidales graves debe administrarse tratamiento antiparkinsoniano, continuándose durante varias semanas. Este tratamiento debe suspenderse de forma gradual para evitar la aparición de síntomas extrapiramidales de rebote. La experiencia, que es limitada, indica que las fenotiazinas no son dializables. La hemodiálisis, la diálisis peritoneal, las transfusiones y la hemoperfusión forzada no son probablemente eficaces en la sobredosis por fenotiazinas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fenotiazinas con estructura piperazínica, código ATC: N05AB02.

La flufenazina está disponible como un éster del ácido decanoico (decanoato); químicamente es 4-(3-[2-(trifluorometil) fenotiazin-10-il]propil)-1-piperazina.

Ejerce su actividad sobre todos los niveles del sistema nervioso central, así como sobre múltiples sistemas orgánicos. El mecanismo de su acción terapéutica es desconocido, aunque ejerce su principal efecto antipsicótico al bloquear los receptores dopaminérgicos del sistema nervioso central. A diferencia de otros antipsicóticos, ha demostrado una alta afinidad por los receptores dopaminérgicos-2.

La flufenazina muestra una baja afinidad por los receptores muscarínicos, por los receptores alfa-adrenérgicos y por los receptores de histamina-1, en comparación con otros antipsicóticos tricíclicos.

Debido a estas propiedades farmacológicas puede ser considerada como un antipsicótico muy potente con pocos efectos sedativos e hipotensores, aunque las posibles reacciones adversas extrapiramidales son más pronunciadas.

Sólo presenta leves efectos adversos anticolinérgicos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Al igual que con el resto de fármacos antipsicóticos, la flufenazina se caracteriza por presentar una variabilidad farmacocinética entre individuos, más marcada en las formulaciones orales, siendo la formulación intramuscular la que presenta una absorción y una biodisponibilidad más consistentes.

Las variaciones entre pacientes en la farmacocinética y en las respuestas relacionadas con la dosis pueden estar influidas por la edad y los factores genéticos, así como por la interacción con otros fármacos.

La flufenazina se metaboliza sufriendo un metabolismo de primer paso por el hígado y se excreta tanto en la orina como en las heces. Todavía no se conoce el grado de actividad antipsicótica de los metabolitos. La flufenazina se fija intensamente a las proteínas plasmáticas (más del 90%).

La esterificación de la flufenazina con un ácido graso de cadena larga y su disolución en un vehículo con aceite de sésamo demora la difusión y disponibilidad del fármaco libre liberado del depósito oleoso. Las concentraciones plasmáticas máximas tienen lugar dentro de las primeras 24 horas después de la inyección intramuscular de Modecate. Generalmente, la acción empieza entre las 24 y 48 horas después de la inyección de flufenazina decanoato y el efecto del fármaco sobre los síntomas psicóticos llega a ser significativo a las 48-96 horas. La vida media es de aproximadamente 7-10 días.

Las fenotiazinas atraviesan la barrera hematoencefálica, atraviesan la placenta fácilmente y no pueden ser eliminadas mediante diálisis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis: se ha observado un incremento de neoplasias mamarias en ratones tras la administración crónica de fármacos neurolépticos. Sin embargo, los estudios clínicos y epidemiológicos realizados hasta la fecha no han demostrado que exista una asociación entre la administración crónica de estos fármacos y la formación de tumores de mama.

Mutagénesis: fue negativo el ensayo de Ames. Sin embargo, fue positivo el ensayo con micronúcleos de ratón y el análisis citogenético en ratones macho Swiss, positiva la inducción de mutación en *Drosophila melanogaster* y positivo el ensayo de inducción de mutación en *Salmonella typhimurinum* G-46 mediada por huésped.

Teratogénesis: no demostró ser teratogénico cuando se ensayó en ratas (vía oral y subcutánea) o conejos (vía subcutánea). Sin embargo, fue teratogénico cuando se ensayó en ratones. Se han realizado varios estudios retrospectivos realizados en recién nacidos de mujeres tratadas con fenotiazinas durante la gestación. En la mayoría no se identificó un riesgo de efectos adversos fetales, aunque en un estudio se observó un aumento del riesgo de malformaciones. Adicionalmente, en algunos casos, la administración de fenotiazinas durante el embarazo originó síntomas en el recién nacido (ictericia, reflejos alterados y signos extrapiramidales).

Efectos sobre la reproducción: se desconoce el efecto de las fenotiazinas sobre la fertilidad en humanos. Tras la administración de dosis terapéuticas de fenotiazinas se han comunicado casos de trastornos en la eyaculación, impotencia, cambios en la libido y trastornos menstruales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Alcohol bencílico
Aceite de sésamo.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar o congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, cuando la solución y el envase lo permitan.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 1 ó 5 ampollas de vidrio tipo I, con 1 ml de solución inyectable conteniendo 25 mg de

flufenazina decanoato.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de uso/manipulación

Debe usarse una jeringa seca y una aguja de calibre no menor del 21. El empleo de una aguja o una jeringa húmeda puede hacer que la solución se vuelva turbia.

Antes de administrar los medicamentos para uso parenteral deben someterse a la inspección visual de partículas extrañas y coloración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb, S.A.
C/ Quintanavides, 15
28050 Madrid

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

52.602

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 1974 / Octubre 2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2013