

**1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**  
 Moditen depo<sup>®</sup> solution for injection 25 mg/1 ml  
 Модитен депо<sup>®</sup> инжекционен разтвор 25 mg/ml

**2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 ml от инжекционния разтвор (1 ампула) съдържа 25 mg fluphenazine decanoate.  
 За помощните вещества виж б. 1.

**3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор: бистър, маслен разтвор, жълтеникав на цвят.

**4 КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Показания**

Поддържащо лечение и профилактика на пристъпи на шизофрения и други психози.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Най-подходящата доза и честотата на приложение трябва да се индивидуализират. Обичайната начална доза е 12.5 до 25 mg Moditen depo. Последващите дози и интервалите на дозиране са индивидуални. Интервалът между отделните инжекции обикновено е 15 до 35 дни. Ако са необходими дози, по-високи от 50 mg, те се увеличават постепенно с 12.5 mg. Еднократната доза не трябва да надхвърля 100 mg. Пациенти, които преди това не са били лекувани с фенотиазини, трябва в началото да се лекуват с инжекционни разтвори с кратко действие или с перорални форми на фенотиазини. Когато се установи, че пациентите понасят добре фенотиазините, те могат да преминат към лечение с Moditen depo. Прилага се начална доза от 12.5 mg Moditen depo интрамускулно. При липса на тежки нежелани реакции, 5 до 10 дни по-късно може да се приложи допълнително доза от 25 mg. След това дозата се коригира индивидуално.

Ако пациентът вече се лекува с фенотиазини, те може да се заместят с Moditen depo. Отново се прилага начална доза от 12.5 mg интрамускулно, за да се определи поносимостта на пациента към Moditen depo, и след това дозата се приспособява индивидуално.

При пациентите в напреднала възраст обикновено са необходими по-ниски дози, 1/3 до 1/4 от дозата за по-млади възрастни.

При поява на екстрапирамидни реакции се прилагат антипаркинсонови средства.

Лекарството трябва да се прилага дълбоко интрамускулно. Иглата и спринцовката трябва да са сухи.

Ако лекарят намира, че дозата на Moditen depo е твърде ниска, терапията може да се допълни с перорални форми на фенотиазини.


При пациенти с увредена бъбречна функция са показани по-ниски дози.

Пациенти с нарушена чернодробна функция не трябва да се лекуват с fluphenazine.

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва с други инжекционни разтвори.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към fluphenazine или някое от помощните вещества на лекарството, манифестни или подозирани субкортикални мозъчни увреждания, тежки нарушения на съзнанието, тежка мозъчна атрофия, атеросклероза, феохромоцитом, тежка бъбречна, чернодробна или сърдечна недостатъчност, свръхчувствителност към други фенотиазини.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1-12495/17-05-2017	
095/25-07-06	

Остра интоксикация със средства, потискащи ЦНС (алкохол, антидепресанти, невролептици, седативни средства, анксиолитици, сънотворни и наркотични средства). Деца до 12-годишна възраст.

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Moditen depo не е предназначен за лечение на непсихотични разстройства и за краткотрайна употреба (под 3 месеца).

Moditen depo не е ефективен за лечение на поведенчески нарушения при пациенти с умствено изоставане.

Лекарственият продукт трябва да се прилага с голяма предпазливост при пациенти с конвулсивни заболявания, тъй като може да понижи гърчовия праг и да потенцира гърчове или да индуцира генерализиран епилептичен пристъп.

Fluphenazine трябва да се прилага предпазливо при пациенти със сърдечно-съдови заболявания (сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, опасни нарушения на сърдечния ритъм), тъй като може да предизвика понижаване на артериалното налягане. Ако артериалното налягане се понижи значително, не трябва да се прилага адреналин.

Fluphenazine трябва да се предписва предпазливо при пациенти с бъбречна недостатъчност.

При пациенти в напреднала възраст и изтощени болни fluphenazine трябва да се прилага в най-ниските ефективни дози, тъй като при тях нежеланите реакции може да се проявяват по-често.

Fluphenazine трябва да се прилага предпазливо при пациенти, изложени на високи температури или в контакт с фосфороорганични инсектициди.

Пациенти с планирана операция, които се лекуват с fluphenazine, са изложени на риск от хипотензивна реакция, поради това се налага използването на по-ниски дози анестетици или депресанти на ЦНС.

Fluphenazine не трябва да се прилага при пациенти с кръвна дикразия или чернодробно увреждане, както и при болни, получаващи лекарства, които предизвикват подобни нарушения, тъй като може да се появи холестатична жълтеница или комбиниран холестатичен-хепатоцелуларен иктер. Жълтеницата обикновено се развива през първите две до четири седмици на лечение и не е задължително дозозависима или свързана с продължителността на лечение.

Необходимо е внимание при пациенти с анамнеза за тумори на гърдата (въпреки че изследванията не са доказали връзка между повишената пролактинова екскреция и туморите на гърдата по време на лечение с фенотиазини).

Както при всички фенотиазини, и при лечение с fluphenazine също може да се развие "мълчалива" пневмония.

При пациенти, лекувани с невролептици, включително fluphenazine, може да се развие късна дискинезия и поради това при болни с необходимост от хронично лечение се прилагат най-ниските ефективни дози, като редовно се преценява нуждата от продължително лечение. При поява на признаци на късна дискинезия лечението с невролептици трябва да се преустанови.

Пациентите, получаващи антипаркинсонови лекарства по време на лечение с Moditen depo, в случай на внезапно преустановяване трябва да продължат с предписаните антипаркинсонови лекарства за няколко дни.

#### *Специални предупреждения относно помощните вещества*

Приложението на бензилов алкохол при кърмачета и деца едновременно с по-висока възраст е противопоказано.



#### 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Когато fluphenazine се приема едновременно с алкохол, антихистамини, антидепресанти, други невролептици, седативни средства, сънотворни или наркотични средства, той може да засили инхибиторния ефект върху ЦНС.

Барбитурати, небарбитурови сънотворни средства, carbamazepine, griseofulvin, phenylbutazone и rifampicin индуцират метаболизма на фенотиазините, докато paracetamol, chloramphenicol, disulfiram, MAO инхибитори, трициклични антидепресанти, SSRI антидепресанти и орални контрацептиви го инхибират.

Фенотиазините може да увеличат нивото на кръвната глюкоза, тъй като те повлияват метаболизма на въглехидратите. Поради това при диабетици е необходимо коригиране на дозата на антидиабетните средства.

Fluphenazine антагонизира действието на адреналина и другите симпатомиметици и намалява хипотензивния ефект на алфа-адренергичните блокери.

Поради блокиране на допаминовите рецептори, той намалява антипаркинсоновите ефекти на levodopa.

Той може да понижи гърчовия праг, поради това е необходимо известно коригиране на дозата на антиепилептични лекарства при едновременно приложение.

Когато се прилага едновременно с антикоагуланти, той може да потенцира тяхното действие и поради това се препоръчва периодичен контрол на протромбиновото време.

Moditen depo рядко предизвиква тежка хипотония. Ако това стане, незабавно трябва да се приложи нордареналин интравенозно. Адреналин не трябва да се прилага едновременно с fluphenazine, тъй като, когато той се използва в комбинация с фенотиазини, не повишава, а понижава артериалното налягане. Това трябва да се има предвид особено при операция и анестезия.

Едновременната употреба с антиаритмични средства трябва да се избягва или да се извършва под стриктно лекарско наблюдение.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Не може да се изключи риск. Лекарството може да се използва по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Fluphenazine се екскретира в кърмата и поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарството може да има силен ефект върху способността да се шофира и да се работи с машини. Пациентите трябва да са предупредени за това. Лекарят трябва да оцени способността да се шофира въз основа на основното заболяване и ефектите на лечението.

#### 4.8 Нежелани реакции

##### Централна нервна система

Най-честите нежелани реакции са екстрапирамидни нарушения (псевдопаркинсонизъм, дистония, акатизия, окулогирни кризи, опистотонус, хиперрефлексия). Тези симптоми са обратими и отзвучават след намаление на дозата или преустановяване на лечението. Те могат да се предотвратят и намалят чрез приложение на антипаркинсонови лекарства.

Както и при другите антипсихотични средства, при продължително лечение може да се появи късна дискинезия. Този синдром се характеризира с неволеви ритмични движения на езика, лицето, устата, устните, трупа и крайниците. Късната дискинезия се появява по-често при пациенти в напреднала възраст, предимно жени, при лечение

с високи дози. Лечението трябва да се преустанови. Антипаркинсоновите средства не са ефективни при късна дискинезия.

В изключителни случаи може да се появи невролептичен малигнен синдром с хипертермия, мускулна ригидност, акинезия, понижаване на артериалното налягане, ступор и кома. Лечението с Moditen depo трябва да се преустанови незабавно и пациентът трябва да се подложи на симптоматично лечение в болница.

Може да възникнат сънливост и летаргия.

При някои пациенти fluphenazine предизвиква безпокойство, агитация или абнормни сънища.

След лечение с невролептици може да се развият депресия и засилени суицидни идеи.

#### Автономна нервна система

Понякога настъпват нарушения във функцията на автономната нервна система. Те включват гадене, загуба на апетит, саливация, сухота в устата, полиурия, запек, главоболие, изпотяване, лека хипертония и нестабилно артериално налягане.

При някои пациенти, лекувани с fluphenazine, се съобщава за размазано зрение, глаукома, парализа на пикочния мехур, паралитичен илеус, тахикардия или назална конгестия.

Ефектът на phenothiazine върху сърцето зависи от дозата. Той може да удължи QT интервала и T вълната. Много редки нежелани реакции са аритмия, камерна тахикардия и фибрилация. Тези нарушения отзвучават при намаление на дозата.

#### Ендокринни

Поради неселективното действие върху централните допаминергични рецептори, може да се появят гинекомастия, абнормна лактация, нарушения на либидото с импотентност, нарушения в менструацията и фалшиво положителни тестове за бременност.

Поради засиления апетит може да се наблюдава повишение на телото.

#### Алергични реакции

Може да се появят кожни промени, като фоточувствителност, алергичен дерматит, уртикария, себорея, еритема, екзема или дори ексфолиативен дерматит. Много рядко възниква астма, оток на ларинкса и ангиоедем.

#### Пикочо-полови

Има съобщения за нощно напикаване, инконтиненция на урината, приапизъм и нарушения на еякулацията.

#### Чернодробни

Почти всички фенотиазини може да предизвикат холестатична жълтеница, особено през първите три месеца от лечението.

#### Хематологични

По време на лечение с fluphenazine се препоръчва периодичен контрол на хемограмата, тъй като има отделни съобщения за левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, еозинофилия и панцитопения.

#### Други

Съобщава за няколко случая на неочаквана и необяснима смърт при хоспитализирани пациенти, лекувани с фенотиазини.

Продължителната употреба може да доведе до пигментация на кожата и лещата или помътняване на роговицата.

## 4.9 Предозиране

Предозирането или интоксикацията може да доведат до тежки екстрапирамидни нарушения, силно понижаване на артериалното налягане, миеза, хипотермия, задръжка на урината, електрокардиографски промени и нарушения на сърдечния ритъм, подобни на тези, наблюдавани при предозиране на описаните седативи и нарушения на

съзнанието, които може да доведат до загуба на съзнанието с арефлексия, спазми и кома. Няма специфичен антидот. Лечението е симптоматично. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно. При аритмия са ефективни натриев бикарбонат и магнезиев сулфат. Екстрапирамидните нарушения се лекуват с антипаркинсонови лекарства. При тежка хипотония може да се прилага само норадреналин. Адреналин понижава допълнително артериалното налягане.

## 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Според АТС класификацията, fluphenazine спада към групата на антипсихотичните лекарства (N05AB02).

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Fluphenazine е много мощен фенотиазинев невролептик, който спада към групата на класическите антипсихотични лекарства. Шизофренията е свързана с абнормна чувствителност на допаминовите рецептори. Fluphenazine е по-добър блокер на мозъчните допаминови  $D_2$  и  $D_1$  рецептори от другите типични невролептици. Както другите невролептици, но в по-малка степен, fluphenazine блокира също и серотониновите  $5HT_2$  и  $5HT_1$  рецептори, адренергичните алфа-1 рецептори, хистаминовите  $H_1$  рецептори и холинергичните мускаринови рецептори, поради това антихолинергичните и седативните ефекти са изразени в по-малка степен, отколкото при някои други класически невролептици. Блокиране на допаминовите рецептори се наблюдава във всичките три допаминови системи – нигростриалната, мезолимбичната и тубероинфундибуларната система. Поради това, освен клиничната ефективност, са възможни и различни нежелани реакции, особено екстрапирамидни реакции и засилена пролактинова секреция.

Moditen depo е парентерален фенотиазинев препарат под формата на депо. Той притежава същите основни качества като Moditen (fluphenazine hydrochloride), с изключение обаче на продължителността на действие.

Важно предимство на Moditen depo е надеждното лечение на пациентите. Това е от особено значение при амбулаторно лечение, тъй като психотичните пациенти често не приемат лекарствата си редовно или дори отказват да ги приемат.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Fluphenazine decanoate, естер на fluphenazine и деканоевата киселина, е лекарствената съставка на Moditen depo. Fluphenazine decanoate се характеризира с постепенна хидролиза и освобождаване на активен fluphenazine, който навлиза в системното кръвообращение. Началото на действието се наблюдава от 24 до 72 часа. Биологичният му полуживот е 7 до 10 дни и се повишава до 14.3 дни след няколко последователни приложения. Стандартна инжекция Moditen depo има индивидуален ефект при психотични пациенти, продължаващ от 15 до 35 дни. Равновесно състояние се достига след 4 до 6 седмици.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията за остра токсичност при различните животински видове са показали висока токсичност на fluphenazine. След перорално приложение на мишки се установяват стойности на  $LD_{50}$  от 220 mg/kg. Таргетният орган на токсичния ефект е черния дроб. Продължителното приложение (до една година) на 1 mg/kg или повече fluphenazine дневно на плъхове е причинило поведенчески промени, проявяващи се с промени в реактивността на централната нервна система.

Приложението на fluphenazine по време на гестацията е относително безопасно. Не са установени промени във фетусите на плъхове, третирани с fluphenazine hydrochloride

с доза от 100 mg/kg дневно или с fluphenazine decanoate с доза от 25 mg/kg дневно. Веществото не е тератогенно за плъхове и зайци, но се съобщава за цепнато небце при мишки и различни малформации при пилешки ембриони. Fluphenazine инхибира calmodulin, което води до функционални промени при лабораторните животни. Fluphenazine няма мутагенен потенциал, напротив, установена е протективна активност срещу мутагенния ефект на бензоалфапирин. Веществото няма канцерогенен ефект.

## **6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Benzyl alcohol, refined sesame oil.

### **6.2 Несъвместимост**

Moditen depo инжекционен разтвор не е съвместим с други инжекционни разтвори.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се пази от светлина и да се съхранява при температура от 8°C до 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

### **6.5 Естество и съдържание на опаковката**

Ампула: 5 ампули от 1 ml инжекционен разтвор (25 mg/ml), в съгваема кутия.

### **6.6 Указания за приготвяне / употреба**

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва с други инжекционни разтвори.

## **7 ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

## **9 ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

## **10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА НА КХП**

27.06.2003 г.

