

Flufenan[®] Depot
enantato de flufenazina

Solução injetável
25 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Flufenan Depot®

enantato de flufenazina

APRESENTAÇÃO

Embalagens contendo 50 ampolas de 1 mL de enantato de flufenazina solução injetável, com código datamatrix de unitarização e rastreabilidade.

USO INTRAMUSCULAR E SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

enantato de flufenazina 25 mg

equivalente a 19,898 mg de flufenazina

veículo q.s.p 1 mL

Veículo: óleo de gergelim, álcool benzílico.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

O Flufenan depot® é indicado para o tratamento de perturbações mentais, sendo particularmente útil na terapêutica de manutenção de pacientes crônicos e naqueles que tomam fenotiazínicos em quantidade inadequada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os antipsicóticos injetáveis de ação prolongada são uma estratégia farmacológica para o tratamento de pacientes com esquizofrenia que poderiam recair em decorrência da não aderência aos antipsicóticos.

Oliveira JM et al revisaram a literatura sobre medicação *depot* e apresentaram dados referentes à adesão ao tratamento e necessidade de hospitalizações entre os pacientes que receberam enantato de flufenazina em regime ambulatorial no Hospital Espírita de Pelotas. Um total de 100 pacientes participou do estudo e 66 ainda permaneciam recebendo a formulação *depot* ao término do estudo. Destes, 40 pacientes (61%) apresentavam boa adesão. Segundo os autores, os pacientes com boa adesão apresentaram menor número de hospitalizações em comparação com aqueles com má adesão e com aqueles que não estavam em tratamento. Os autores concluem que antipsicóticos em apresentação *depot* são úteis em psiquiatria, principalmente quando o tratamento com posologia diária é impossibilitada ou indesejada.¹

Estudo duplo cego, cruzado, comparando flufenazina oral e enantato de flufenazina em 43 pacientes esquizofrênicos hospitalizados, demonstrou que ambos são medicamentos eficazes. Na avaliação apenas da pontuação total de escala de avaliação, a flufenazina foi estatisticamente superior ao enantato de flufenazina, entretanto através da análise da impressão clínica global demonstrou-se superioridade para o enantato de flufenazina. Poucos pacientes necessitaram de medicação anti-parkinsoniana durante o período do estudo.²

Em estudo sobre a eficácia relativa de três braços de tratamentos em 46 pacientes com psicose aguda recentemente hospitalizados, o enantato de flufenazina, isolado ou em combinação com a clorpromazina, provou ser significativamente mais eficaz do que a clorpromazina isolada.³

Keskiner et al avaliaram a eficácia e segurança das formulações *depot* de flufenazina, concluindo pela efetividade similar e utilidade no tratamento de manutenção. Segundo a conclusão dos autores as formulações *depot* não são apenas importantes contribuições para o manejo de pacientes psicóticos “floridos”, mas representam um auxílio essencial à fase de manutenção do tratamento de pacientes hospitalizados e em regime ambulatorial.⁴

Referências Bibliográficas

1. Oliveira JM et al. Adesão ao tratamento e hospitalizações entre pacientes que realizam aplicações de Flufenazina Depot. R. Psiquiatr. RS. 2003; 25(2): 312-317.
2. Haider I. A Controlled Trial of Fluphenazine Enanthate in Hospitalized Chronic Schizophrenics. Brit. J. Psychiat. 1968; 114: 837-841.
3. Chien CP, Cole J. Depot Phenothiazine Treatment in Acute Psychosis: A Sequential Comparative Clinical Study. Am J Psychiatry. 1973; 130 (1): 13- 18.

4. Keskiner A et al. Fluphenazine Enanthate and Fluphenazine Decanoate: A Comparative Study in Chronic Schizophrenic Outpatients. Psychosomatics. 1969;10(1):42-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A flufenazina é um derivado fenotiazínico que difere dos outros fenotiazínicos em vários aspectos: é mais potente em uma base de miligramas, tem menor ação sedativa e menor efeito potencializador sobre os anestésicos e depressores do SNC.

Os efeitos básicos do enantato de flufenazina não parecem ser diferentes do cloridrato de flufenazina, com exceção da sua duração de ação. A esterificação da flufenazina prolonga acentuadamente a duração do efeito do fármaco sem atenuar indevidamente a sua ação benéfica.

Mecanismo de Ação

A flufenazina age sobre o hipotálamo, exercendo ação depressora sobre vários componentes do sistema ativador mesodiencefálico que envolve o controle do metabolismo basal e da temperatura corpórea, estado de vigília, tonicidade vasomotora, emese e balanço hormonal. Além disso, as fenotiazinas exercem um efeito periférico autônomo de grau variável. Entretanto, não se encontra completamente elucidado o local e modo de ação dos derivados fenotiazínicos.

No tratamento de distúrbios psicóticos, a flufenazina, tal como outros derivados de fenotiazina, alivia muitos dos sintomas psicóticos, embora não altere substancialmente o processo psicótico básico. O medicamento se mostra particularmente eficaz na redução da hostilidade, ansiedade, agitação e hiperatividade; confusão, alucinações e delírios são afetados em menor grau.

Em geral, o paciente psicótico torna-se mais cooperativo, menos retraído, mais adaptável às situações sociais e mais acessíveis às medidas psicoterapêuticas ou outras não quimioterapêuticas.

Flufenazina tem forte ação extrapiramidal e fraca ação antiemética, anticolinérgica, hipotensiva e sedativa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os fenotiazínicos são contraindicados em pacientes em estados comatosos e em estados deprimidos por ação de depressores do SNC.

É contraindicado em doentes com lesões cerebrais subcorticais suspeitas ou estabelecidas, com ou sem lesão hipotalâmica, pelo risco de desenvolvimento de hipertermia com temperaturas superiores a 40 ° C que poderão ocorrer até 14 a 16 horas após a administração do fármaco. Em pacientes com arteriosclerose cerebral acentuada, insuficiência cardíaca grave, lesões renais ou retenção urinária.

Compostos de fenotiazina não devem ser administrados em doentes que recebem grandes doses de hipnóticos por possibilidade de potencialização.

Flufenazina não é recomendada para o tratamento de estados de ansiedade e tensão ou confusão e agitação em pacientes geriátricos, em pacientes com feocromocitoma, insuficiência cerebrovascular ou renal ou deficiência de reserva cardíaca severa como na insuficiência mitral, bem como em pacientes que exibiram idiossincrasia para outros fármacos de ação central. Estes pacientes podem sofrer reações graves a compostos fenotiazínicos e são particularmente propensos a reações hipotensivas.

O enantato de flufenazina não deve ser utilizado em pacientes com discrasia sanguínea, depressão da medula óssea e em presença de lesão hepática.

Está contraindicado em pacientes que mostrem hipersensibilidade à flufenazina ou aos componentes da fórmula; Pode ocorrer sensibilidade cruzada a outras fenotiazinas.

Este medicamento é contraindicado para o uso em pacientes com danos subcorticais, discrasia sanguínea, danos renais ou hepáticos, doença de Parkinson e hipersensibilidade aos componentes da fórmula do Flufenan Depot[®].

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com fármacos antipsicóticos têm um risco aumentado de morte. Enantato de flufenazina não é aprovado para o tratamento de pacientes com psicose relacionada à demência.

O enantato de flufenazina deve ser administrado sob rigorosa supervisão médica, com vivência clínica com o uso de fármacos psicotrópicos, particularmente com os derivados fenotiazínicos.

Devem ser realizadas periodicamente avaliações da função hepática, renal e hematológica.

Deve-se ter cautela quando o medicamento for administrado por via subcutânea, já que Flufenan Depot® possui veículo oleoso em sua formulação. Em caso de uso subcutâneo, administrar pequenos volumes (1 mL). Atentar-se quanto a reações locais, edema, calor, endurecimento e necrose no local da injeção.

As fenotiazinas podem aumentar os efeitos de anestésicos gerais, opiáceos, barbitúricos, álcool e outros depressores do SNC, bem como atropina e inseticidas fosforados.

Evitar o uso de adrenalina no tratamento da hipotensão induzida por fenotiazina porque a fenotiazina pode reverter à ação da adrenalina, e, assim, causar uma nova queda na pressão arterial. Hipotensão, que é tipicamente ortostática, pode ocorrer especialmente em idosos e em pacientes alcoolizados. Este efeito pode ser aditivo com outros agentes hipotensores. Recomenda-se cautela especial em pacientes onde uma crise hipotensiva seria indesejável, como aqueles com arteriosclerose ou outras doenças cardiovasculares.

Quando submetidos a intervenções cirúrgicas, os pacientes psicóticos que estão recebendo altas doses de um preparado fenotiazínico, devem ser cuidadosamente observados quanto a possíveis fenômenos hipotensivos. Além disso, não se deve esquecer que doses menores de anestésicos ou depressores do sistema nervoso central podem ser necessárias.

Prolongamento do intervalo QT, achatamento e inversão da onda T, aparência de onda T bífida ou onda U foram observadas em alguns pacientes sob tratamento com fenotiazinas. Estas alterações parecem ser reversíveis e relacionadas com uma perturbação na repolarização. Recomenda-se cautela na administração de fenotiazinas em pacientes com doença cardíaca.

O aumento ocasional da atividade física resultante da administração da flufenazina pode agravar dor anginosa, sendo necessário a observação cuidadosa destes pacientes com retirada do medicamento, se indicado.

Fenotiazinas têm sido associadas à retinopatia e depósitos lenticulares ou corneanos. Interromper flufenazina se forem observadas alterações da retina durante o tratamento.

Em geral, as fenotiazinas não produzem dependência psíquica; no entanto, foram relatados gastrite, náuseas e vômitos, tonturas e tremulidade após cessação abrupta da terapêutica com doses elevadas. Relatos sugerem que estes sintomas podem ser reduzidos se os agentes antiparkinsonianos forem administrados concomitantes durante várias semanas após a retirada da fenotiazina.

A função renal dos pacientes em terapia prolongada deve ser controlada, e, se o BUN (nitrogênio uréico) tornar-se anormal, o tratamento deve ser suspenso. Pacientes que podem desenvolver retenção urinária devem ser cuidadosamente acompanhados.

O íleo paralítico, podendo resultar em morte, pode ocorrer, especialmente nos idosos. Esta possibilidade deve ser monitorada e devem ser tomadas medidas apropriadas se ocorrer desenvolvimento da constipação.

As fenotiazinas devem ser usadas com precaução nos pacientes com história pregressa de convulsões, pois a ocorrência de convulsões do tipo grande mal tem sido relatada.

Utilizar com precaução em pacientes expostos a calor extremo e pacientes com história pregressa de doença ulcerativa.

Pacientes com doenças tais como insuficiência mitral ou feocromocitoma e aqueles que apresentaram idiosincrasia a outros medicamentos com ação sobre o sistema nervoso central podem experimentar reações graves aos compostos fenotiazínicos.

Reações anafilactoides podem ocorrer em alguns pacientes.

O enantato de flufenazina deve ser usado com cuidado em pacientes com história de icterícia colestática, dermatoses, erupção cutânea ou outra reação alérgica a outro composto fenotiazínico devido à possibilidade de sensibilidade cruzada.

Como com qualquer outra fenotiazina, o médico deve estar alerta para o possível desenvolvimento de “pneumonias silenciosas” em pacientes em tratamento com enantato de flufenazina. Este tratamento deve ser administrado sob a supervisão de um médico que tenha vivência clínica com uso de fármacos psicotrópicos, particularmente com os derivados fenotiazínicos. Além disso, devem ser realizadas periodicamente avaliações da função hepática, renal e hematológica. A possibilidade de danos no fígado, retinopatia pigmentar, depósitos lenticulares e corneais e desenvolvimento de discinesia irreversível devem ser lembrados quando os pacientes estão em terapia prolongada.

Podem-se desenvolver reações extrapiramidais, tais como síndrome de movimentos faciais e corporais involuntários, com prevalência em idosos, especialmente mulheres. Usar a mínima dose eficaz pelo menor período de tempo possível.

Certifique-se de descontinuar a medicação, pelo menos 48 horas antes da mielografia e não voltar a utilizá-la pelo menos 24 horas após o procedimento, a fim de reduzir a chance de tonturas.

O efeito antiemético da flufenazina pode obscurecer sinais de toxicidade por superdose de outros medicamentos ou mascarar sintomas de doenças.

Tromboembolismo venoso (TEV), incluindo embolia pulmonar fatal, tem sido relatado com antipsicóticos, incluindo flufenazina, em relatos de casos e / ou estudos observacionais. Na prescrição de flufenazina todos os potenciais fatores de risco para TEV devem ser identificados e as medidas preventivas devem ser instituídas.

O enantato de flufenazina pode interferir nas habilidades físicas e/ou mentais necessárias para o desempenho de atividades perigosas: dirigir veículos ou operar máquinas pesadas. Potencialização dos efeitos do álcool pode ocorrer com o uso deste medicamento.

Limitar a prescrição do medicamento com benzodiazepínicos somente para pacientes cujas opções alternativas de tratamento são inadequadas. Se estes medicamentos são prescritos em conjunto, limitar as doses e a duração de cada fármaco ao mínimo possível, enquanto a realização do efeito clínico desejado. Avisar os pacientes sobre os riscos de respiração lenta ou difícil e / ou sedação e os sinais e sintomas associados.

Informações para Pacientes

Dada a probabilidade de alguns pacientes expostos cronicamente a neurolépticos desenvolverem discinesia tardia, recomenda-se que todos os pacientes nos quais o uso crônico esteja contemplado sejam orientados com informações completas sobre esse risco.

Leucopenia, Neutropenia e Agranulocitose.

Em estudo clínico e na experiência pós-comercialização, foram relatados casos de leucopenia / neutropenia e agranulocitose temporalmente relacionados com agentes antipsicóticos. Portanto, recomenda-se que os pacientes tenham sua contagem sanguínea completa (CBC) testada antes de flufenazina e depois periodicamente durante todo o tratamento.

A maioria dos casos relatados de agranulocitose associada à administração de derivados de fenotiazina ocorreu entre a quarta e a décima semana de tratamento. Portanto, recomenda-se observação cautelosa de pacientes, especialmente nesta fase de tratamento, se apresentarem sintomas como dor de garganta, febre e fraqueza. Se estes sintomas aparecerem, recomenda-se a interrupção do tratamento e avaliação da função hepática. Recomenda-se a realização periódica de exame hematológico completo com diferenciais e testes de função hepática durante o tratamento.

Os possíveis fatores de risco para leucopenia / neutropenia incluem contagens preexistentes de leucócitos (CPL) e história de leucopenia / neutropenia induzida por fármacos. Os doentes com uma baixa CPL ou um histórico de leucopenia / neutropenia induzida por fármacos devem ter a sua contagem sanguínea completa monitorizada frequentemente durante os primeiros meses de terapêutica e devem descontinuar os comprimidos de flufenazina no primeiro sinal de um declínio no CPL na ausência de outros fatores causais.

Os pacientes com neutropenia devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados prontamente se estes sintomas ocorrerem. Os doentes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos $<1000 / \text{mm}^3$) devem descontinuar a solução injetável de flufenazina e ter a CPL monitorada até à sua recuperação.

Discinesia tardia

A discinesia tardia, uma síndrome que consiste em movimentos discinéticos, involuntários, potencialmente irreversíveis, pode desenvolver-se em doentes tratados com fármacos neurolépticos. Embora a prevalência da síndrome pareça ser maior entre os idosos, é impossível contar com estimativas de prevalência para prever, no início do tratamento neuroléptico, quais os pacientes que provavelmente desenvolverão a síndrome. Desconhece-se se os fármacos neurolépticos diferem no seu potencial para causar discinesia tardia.

Acredita-se que tanto o risco de desenvolver a síndrome como a probabilidade de se tornar irreversível aumentam à medida que a duração do tratamento e a dose cumulativa total de fármacos neurolépticos administrados ao doente aumentam. No entanto, a síndrome pode desenvolver-se, embora muito menos comumente, após períodos de tratamento relativamente curtos em doses baixas.

Não existe tratamento conhecido para casos estabelecidos de discinesia tardia, embora a síndrome possa remitir, parcial ou totalmente, se o tratamento com neurolépticos for retirado. O tratamento neuroléptico, contudo, pode suprimir (ou suprimir parcialmente) os sinais e sintomas da síndrome e deste modo possivelmente mascarar o processo da doença subjacente. O efeito que a supressão sintomática tem sobre o curso a longo prazo da síndrome é desconhecido.

Dadas estas considerações, os neurolépticos devem ser prescritos com o intuito de minimizar a ocorrência de discinesia tardia. O tratamento crônico com neurolépticos deve ser geralmente reservado para pacientes que sofrem de uma doença crônica que: 1) seja conhecida por responder a fármacos neurolépticos, e 2) para a qual não sejam disponíveis ou apropriados tratamentos alternativos, igualmente eficazes, mas potencialmente menos nocivos. Nos doentes que necessitem de tratamento crônico, deve ser administrada a menor dose com a duração mais curta do tratamento capaz de produzir uma resposta clínica satisfatória. A necessidade de tratamento continuado deve ser reavaliada periodicamente.

Se sinais e sintomas de discinesia tardia aparecerem em um paciente que utiliza neurolépticos, deve ser considerada a interrupção do tratamento. No entanto, alguns pacientes podem necessitar de tratamento apesar da presença da síndrome.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

Foi relatado um complexo de sintomas potencialmente fatais, referido como Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), em associação com fármacos antipsicóticos. As manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, alteração do estado mental e evidência de instabilidade autonômica (pulso irregular ou pressão arterial, taquicardia, diaforese e disritmias cardíacas).

O manejo da SNM deve incluir: 1) descontinuação imediata de fármacos antipsicóticos e outros fármacos não essenciais à terapêutica concomitante; 2) tratamento sintomático intensivo e monitorização médica; e 3) tratamento de quaisquer problemas médicos graves concomitantes para os quais existem tratamentos específicos disponíveis.

Se um doente necessitar de tratamento com fármacos antipsicóticos após a recuperação da SNM, a reintrodução potencial do fármaco deve ser cuidadosamente considerada. O paciente deve ser monitorado com cautela, uma vez que as recorrências de SNM foram relatadas.

Metabolismo e Sistema Endócrino

Hiperglicemia: cetoacidose diabética tem ocorrido em pacientes na ausência de história de hiperglicemia. Pacientes devem ter monitorização de níveis glicêmicos, basais e periódicos, além do controle do peso corporal.

Hiperprolactinemia: o hipogonadismo pode levar à redução da densidade mineral óssea em indivíduos do sexo feminino e masculino. Pacientes tratados com antipsicóticos, frequentemente, apresentam elevação nos níveis de prolactina; entretanto, não há evidências de aumento do risco de câncer de mama.

Genitourinário: raros casos de priapismo têm sido reportados com o uso de antipsicóticos como a flufenazina. Esta reação adversa, como ocorre para com outros medicamentos psicotrópicos, não parece ser dose dependente e não se correlaciona com a duração do tratamento.

Quedas

A flufenazina pode causar sonolência, hipotensão postural e instabilidade motora e sensitiva, que podem levar a quedas e, consequentemente, fraturas ou outras lesões. Para pacientes com doenças ou que fazem uso de medicamentos que possam exacerbar esses efeitos, deve-se avaliar o risco de queda no início do tratamento com antipsicóticos e no caso de uso prolongado.

Pacientes Idosos

Pacientes idosos com psicose relacionada a demência tratados com fármacos antipsicóticos apresentam risco aumentado de falência cardíaca, morte súbita e pneumonia.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do fármaco em crianças não foram estabelecidas.

Gravidez- Categoria de risco C

A segurança do emprego durante a gravidez não foi ainda estabelecida. Não se recomenda o uso do produto durante a gravidez. A flufenazina deve ser utilizada na gravidez apenas se o benefício potencial à paciente ultrapassar o risco potencial para o feto.

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

Efeitos não-teratogênicos

Os recém-nascidos expostos a fármacos antipsicóticos, durante o terceiro trimestre da gravidez, tem risco de desenvolverem sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência após o parto. Houve relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, distúrbio respiratório e distúrbio alimentar nesses neonatos. Estas complicações variaram em severidade; enquanto que em alguns casos os sintomas são autolimitados, em outros casos os recém-nascidos necessitaram de suporte da unidade de terapia intensiva e hospitalização prolongada.

Amamentação

A substância é excretada no leite materno. Não deve ser usado durante o período de amamentação por poder provocar na criança sonolência e um risco aumentado de discinesia tardia e distonias.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• Associações contraindicadas

Levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolépticos. Em caso de tratamento com neurolépticos, não tratar a síndrome extrapiramidal com a levodopa, pois esta irá inibir a parte ativa dos neurolépticos. Utilizar um anticolinérgico. Em parkinsonianos tratados com levodopa, em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico, não é lógico prosseguir a dopaterapia, pois esta agrava os problemas psicóticos e não pode agir sobre os receptores bloqueados pelo neuroléptico. Por ação aditiva no aumento de intervalo QTc são contraindicados os antiarrítmicos (ex: sotalol, amiodarona, disopirâmida, quinidina, ibutilida e procainamida), antagonistas de receptores H1 da histamina (ex: astemizol, terfenadina); agonistas dos receptores da serotonina (ex: cisaprida); alguns diuréticos (ex: indapamida); antipsicóticos (ex pimozida, droperidol).

-Não utilizar concomitante à metrizamida, devido ao risco de convulsões. Descontinuar a fenotiazina 48 horas antes e não reiniciar até 24 horas depois da mielografia.

• Associações desaconselháveis

- Álcool: o álcool aumenta os efeitos sedativos dos neurolépticos. A alteração da vigilância pode ser perigosa para a condução de veículos e utilização de máquinas. Evite o uso de bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool.

- Guanidina e seus derivados: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanidina (inibição da entrada de guanidina nas fibras simpáticas do local de ação). Utilizar outro anti-hipertensivo.

- Lítio: síndrome confusional, algumas vezes com aumento rápido da litemia.

- Sultoprida: risco maior de problemas de arritmia ventricular, em particular, pontadas no dorso, pela adição de efeitos eletropsicológicos.

• Associações que necessitam precauções

- Sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, alumínio e cálcio (tópicos gastrintestinais): diminuição da absorção digestiva dos neurolépticos fenotiazínicos. Suspender o uso de gastrintestinais tópicos se possível mais de 2 horas antes da administração do neuroléptico fenotiazínico.

Flufenazina aumenta a toxicidade do ácido aminolevulínico e metilaminolevulinato por sinergismo farmacodinâmico.

Pode ocorrer efeito aditivo no aumento do intervalo QTc, quando a flufenazina é administrada concomitantemente com: antidepressivos tricíclicos (ex: amitriptilina), opiodes (ex: apomorfina), trióxido de arsênio, artemeter/lumefantrina, claritromicina, eritromicina, fluconazol, epinefrina, formoterol, itraconazol, cetoconazol, moxifloxacina, inibidores da tirosinoquinase (ex: nilotinib); análogos da somatostatina (ex: octreotídeo), alguns antieméticos (ex: ondansetrona, prometazina) e inibidores de protease (ex: saquinavir).

Deve-se manter extrema precaução quando o vilanterol for coadministrado com fármacos que prolongam o intervalo QTc, pois efeitos agonistas adrenérgicos no sistema cardiovascular podem ser potencializados (ex: brometo de umeclidínio + trifenanato de vilanterol e furoato de fluticasona + trifenatato de vilanterol).

O uso concomitante de flufenazina reduz o efeito das seguintes medicações: bromocriptina, cabergolina, dopamina, levodopa, lisurida, metildopa, pramipexol, ropinirol e yohimbe.

fluoxetina e paroxetina podem aumentar o efeito da flufenazina por ação em metabolismo da enzima hepática CYP2D6.

Pode ocorrer sinergismo farmacodinâmico com a coadministração com outros depressores do SNC, tais como relaxantes do músculo esquelético, podendo resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma e / ou morte.

• **Associações que devemos ter cautela e necessária monitorização:**

- Anti-hipertensivos (todos): efeito anti-hipertensivo e risco de hipotensão ortostática maior (efeito aditivo). Para guanitidina, conforme indicado acima.
 - Outros depressores do SNC: derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), a maioria dos anti-histamínicos H₁, barbitúricos, benzodiazepínicos, ansiolíticos não benzodiazepínicos, clonidina e seus derivados. O aumento da depressão central, tendo consequências importantes no caso da condução de veículos e utilização de máquinas.
 - Atropina e outras substâncias atropínicas: os antidepressivos imipramínicos, a maioria dos anti-histamínicos H₁, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos e disopiramida, adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, retenção urinária, constipação e secura na boca.
 - Uso concomitante de combinações anticolinérgicas/sedativas que podem reduzir os níveis de flufenazina por inibição de absorção gastrointestinal. Outras medicações que necessitam cautela na coadministração: derivados de beladona, cafeína, dasatinibe, romidepsina, escopolamina, sorafenibe, imatinibe.
 - Pode ocorrer aumento de sedação com os seguintes medicamentos: carbinoxamina, dantroleno, dobutamina, efedrina, propofol, sevoflurano, tramadol.
 - O uso de cigarro pode reduzir o nível de flufenazina.
 - Concomitância com clonidina pode apresentar efeito hipotensor aditivo e potencial para delírio.
 - A flufenazina pode aumentar o nível ou o efeito do zolpidem por sinergismo farmacodinâmico.
- Algumas insulinas apresentam efeito reduzido na concomitância de flufenazina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Cuidados de conservação

O medicamento Flufenan Depot[®] deve ser armazenado em sua embalagem original, conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), e protegido da luz. Não congelar.

O produto pode ser conservado entre 8 e 30°C por um período de até 60 dias.

As ampolas não utilizadas nesse período não devem ser colocadas de volta em geladeira, devendo ser descartadas.

O conteúdo do medicamento que não for utilizado deve ser descartado após a abertura da ampola.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos e organolépticos

O Flufenan Depot consiste em uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis de coloração amarelada.

Devido às características reológicas do produto em baixas temperaturas, pode ocorrer um incremento de viscosidade do mesmo durante o armazenamento, com aspecto semelhante ao de congelado. Logo após a retirada da geladeira, em no máximo 2 minutos, o produto retorna ao seu aspecto oleoso, sem impacto na qualidade do medicamento. É necessário aguardar o retorno do produto ao seu aspecto oleoso para a sua administração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração deve ser preferencialmente por via intramuscular pelo fato de o produto conter veículo oleoso. Recomenda-se a administração com cautela se for o primeiro episódio de tratamento injetável, considerando-se o risco de reação alérgica ao veículo oleoso da formulação injetável.

A administração deve ser lenta e profunda no quadrante superior das nádegas. Após a injeção o paciente deve permanecer deitado por cerca de 30 minutos para prevenir possíveis efeitos hipotensivos.

Recomenda-se a estabilização das doses da formulação injetável em ambiente hospitalar.

Doses recomendadas:

Paciente sem prévia exposição às formulações de flufenazina depot:

Inicialmente 0,5 mL, ou seja, 12,5 mg (0,25 mL, ou seja, 6,25 mg para pacientes com mais de 60 anos de idade) por injeção preferencialmente intramuscular profunda na região glútea ou injeção subcutânea.

O início da ação aparece geralmente entre 24 e 72 horas após a injeção e os efeitos do fármaco sobre os sintomas psicóticos tornam-se significativos dentro de 48 a 96 horas. As injeções subsequentes e o intervalo de dose são determinados de acordo com a resposta do paciente (necessidades e tolerância).

Quando administrado como tratamento de manutenção, uma única injeção pode ser eficaz no controle de sintomas esquizofrênicos por até quatro semanas ou mais.

Pacientes previamente mantidos em flufenazina oral:

Não é possível prever a dose equivalente de formulação de depósito tendo em conta a grande variabilidade da resposta individual. Na substituição da apresentação oral para depot, deve-se considerar o risco no manejo de eventos adversos da administração injetável, especialmente se tratando de primeiros episódios de tratamento.

Para doses maiores que 50 mg, os aumentos devem ser realizados cuidadosamente com incrementos de 12,5 mg. O limite da Dose Adulto é de até 100 mg por dose.

A dose não deve ser aumentada sem uma supervisão cuidadosa, devendo-se considerar uma variabilidade individual na resposta. A resposta ao tratamento com fármacos antipsicóticos pode ser retardada. Se os fármacos forem retirados, a recorrência dos sintomas pode não se tornar aparente durante várias semanas ou meses.

É desejável o manejo flexível na dose, orientando-se pela melhor resposta terapêutica com menor frequência de eventos adversos.

Paciente com prévia exposição às formulações de flufenazina depot:

Pacientes que sofreram uma recaída após o término de tratamento com a flufenazina de depósito (depot) podem reiniciar o tratamento com a mesma dose, embora possa ser necessário o aumento da frequência das injeções nas primeiras semanas de tratamento até se obter um controle satisfatório.

Idosos

Pacientes idosos podem ser particularmente susceptíveis a reações extrapiramidais, efeitos sedativos e hipotensivos. Para evitar isso, pode ser necessária uma dose de manutenção reduzida e uma dose inicial menor.

Devido às características reológicas do produto em baixas temperaturas, pode ocorrer um incremento de viscosidade do mesmo durante o armazenamento, com aspecto semelhante ao de congelado. Logo após a retirada da geladeira, em no máximo 2 minutos, o produto retorna ao seu aspecto oleoso, sem impacto na qualidade do medicamento. É necessário aguardar o retorno do produto ao seu aspecto oleoso para a sua administração.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas com diferentes fenotiazinas variam em tipo, frequência e mecanismo de ocorrência, isto é, alguns estão relacionados à dose, enquanto outros envolvem a sensibilidade individual do paciente. Alguns eventos podem ter um risco maior para o desenvolvimento, ou ocorrer com maior intensidade, em pacientes com doenças específicas, por exemplo, pacientes com insuficiência mitral ou feocromocitoma tiveram hipotensão grave após doses recomendadas de certas fenotiazinas.

Deve-se ter cautela na administração da flufenazina injetável por risco de reações adversas severas (principalmente nas primeiras administrações). A avaliação de tolerância, resposta e determinação de adequada manutenção requer estabilização cuidadosa do paciente sob supervisão médica.

Reação comum (>1/100 e <1/10): convulsão.

Reações adversas com frequências desconhecidas:

Cardiovascular: hipertensão, hipotensão e prolongamento do intervalo QT.

Dermatológico: fotossensibilidade e seborreia.

Endócrino: síndrome metabólica.

Gastrointestinal: íleo paralítico.

Hematológico: agranulocitose, eosinofilia induzida por fármacos, leucopenia, neutropenia, pancitopenia e trombocitopenia.

Hepático: danos hepáticos manifestos como icterícia colestática.

Imunológico: Lúpus eritematoso sistêmico.

Músculo esquelético: Diminuição da densidade mineral óssea.

Neurológico: doença extrapiramidal (pseudoparkinsonismo, distonia, discinesia, acatisia, crises oculogíricas, opistótonos e hiperreflexia), sinais extrapiramidais (distonias agudas, acatisia, crises oculogíricas, opistótonos e hiperreflexia), síndrome neuroléptica maligna (hiperpirexia, rigidez muscular, alteração do estado mental, evidência de instabilidade autonômica, elevação da creatina fosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda), sonolência e discinesia tardia.

Oftalmológico: visão borrada e glaucoma.

Renal: enurese noturna.

Respiratório: insuficiência respiratória aguda e congestão nasal.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose podem incluir boca seca, constipação, inchaço ou dores de estômago, tontura extrema, sono profundo, movimentos musculares incontroláveis e bradipinéia.

O tratamento é essencialmente sintomático e de suporte. As seguintes providências devem ser tomadas:

- Manutenção da função respiratória.
- Manutenção da temperatura corporal.
- Monitoramento da função cardiovascular por pelo menos 5 dias.
- Controlar as arritmias cardíacas com fenitoína intravenosa, com 9 a 11 mg/kg de peso corporal.
- Digitalizar para a falha cardíaca.
- Administrar vasopressor como a norepinefrina ou fenilefrina para a hipotensão (não usar epinefrina, pois poderá causar hipotensão paradoxal).
- Controlar as convulsões com diazepam seguido de fenitoína, 15 mg/kg, enquanto se monitora o ECG.
- Administrar benzotropina ou difenidramina para monitorar os sintomas agudos do tipo Parkinson que podem ocorrer.
- A diálise de fenotiazinas não tem tido sucesso.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.0298.0098

Farm. Resp: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo/SP

CNPJ: 44.734.671/0008-28

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



RM_0098_03

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
08/03/2021	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. Reações adversas	VPS	Caixas com 50 ampolas de 1 mL
16/09/2020	3153504/20-6	10450 – SIMILAR – Notificação de texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 7. Cuidados de armazenamento 8. Posologia e modo de usar	VP e VPS	Caixas com 50 ampolas de 1 mL
18/01/2019	0054033/19-1	10450 – SIMILAR – Notificação de texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP Identificação 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS Identificação 7. Cuidados de armazenamento	VP e VPS	Caixas com 50 ampolas de 1 mL

08/11/2018	1070068/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2016	1993958/16-2	Alteração de local de fabricação	01/10/2018	VP Identificação 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? Dizeres legais VPS Identificação 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento Dizeres legais	VP e VPS	Caixas com 50 ampolas de 1 mL
			04/11/2016	2460545/16-9	Alteração nos cuidados de conservação	29/10/2018			
28/09/2017	2037930/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Atualização de informações do texto em geral com o intuito de facilitar o entendimento e fornecer maiores informações sobre o produto.	VP e VPS	Caixas com 50 ampolas de 1 mL
17/04/2017	1627518/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Atualização de informações do texto em geral com o intuito de facilitar o entendimento e fornecer maiores informações sobre o produto.	VP e VPS	Caixas com 50 ampolas de 1 mL
27/06/2014	0510209/14-0	10457– SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	Caixas com 50 ampolas de 1 mL