

אוניפארם סחר



unipharm trading

יוני, 2022

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה

הודעה על עדכון עלון לרופא ועלון לצרכן

FLUDECATE

פלודקאט

Solution for injection

חברת אוניפארם סחר בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של התכשיר **פלודקאט**.

בפירוט שלהלן כלולים העדכונים המהותיים בלבד. עדכונים שאינם מהותיים, אינם כלולים בהודעה זו. למידע מלא, יש לעיין בעלונים. תוספות המידע מסומנות **בצבע כחול**, החמרות מודגשות **בצהוב** והסרות המידע מופיעות בקו חוצה.

מרכיב פעיל:

Fluphenazine deconate 25 mg/ml

ההתוויה המאושרת:

Fludecate is a long-acting parenteral antipsychotic drug intended for use in the management of patients requiring prolonged parenteral neuroleptic therapy (e.g. chronic schizophrenics).

Fluphenazine Decanoate Injection has not been shown effective in the management of behavioral complications in patients with mental retardation.

[...]

4. CLINICAL PARTICULARS

[...]

4.2 Posology and method of administration

Posology

The response to fluphenazine decanoate differs from patient to patient. The dosage, duration of use and intervals between injections for relapse prevention must be adjusted to the individual response, the indication and the severity of the disease. For this, the principle of having as low a dose and as short a duration of treatment as possible should be followed.

In general, 12.5-100 mg fluphenazine decanoate is injected at intervals of 3 (2-4) weeks after the conclusion of antipsychotic treatment with short-acting neuroleptics. If treatment is continued with oral neuroleptics (and other medicinal products, see section 4.5), a sufficient safety margin needs to be allowed for, given that Fludecate acts for 2-4 weeks.

The maximum single dose should not exceed 100 mg. If doses above 50 mg are necessary, the dose should be cautiously increased in 12.5 mg steps up to the target dose.

Once remission has occurred - especially with accompanying stabilizing socio- and psychotherapeutic measures - lower doses (12.5-25 mg fluphenazine decanoate every 3 (2-4) weeks) are frequently sufficient for relapse prevention. However, doses of 2.5 mg fluphenazine decanoate every 2 weeks or 50 mg every 2 weeks may also be necessary.

If very low doses are used, it may be necessary to switch to suitable strengths.

The stated dosages refer to adult patients with a stable circulation. The onset of action of a single dose occurs between day 2 and 5 after administration, and in chronic courses often later.

Note

Fludecate are oily solutions for injection. Intra-arterial and intravenous injections must be avoided, as there is the danger of necrosis. Paravenous injection causes severe pain.

Children and adolescents

Fludecate is contraindicated in children under the age of 12 (see section 4.3).

In children over 12 years of age and adolescents, Fludecate should only be prescribed after careful assessment of the benefit-risk ratio because of insufficient data on safety and efficacy (see section 4.4).

Special dosage instructions

Fludecate should not be used for initial treatment or for elderly or frail patients or other patients at increased risk of adverse reactions (e.g., patients with hepatic or renal impairment, organic brain disorders, circulatory or respiratory failure).

Fludecate should be carefully dosed in patients with glaucoma, urinary retention and prostatic hyperplasia, given its anticholinergic effects.

Method and duration of administration

Fludecate must be given by slow, deep intramuscular injection (caution is needed in the presence of thrombolytic therapy), using a dry needle and syringe to avoid turbidity of the solution.

The dosing interval is at least 2 weeks, and on average 3 (2-4) weeks.

In patients in remission, the effect may last for up to 6 weeks in individual cases.

The length of treatment depends on the clinical features and individual course. The lowest necessary maintenance dose should be aimed for. The need for continued treatment should be critically assessed on an ongoing basis.

After longer-term therapy, an injection dose of more than 25 mg fluphenazine decanoate must be reduced in very small steps over a long period of time and with close contact between the doctor and patient.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, neuroleptics (especially phenothiazines), sesame oil or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Pre-existing prolactin-dependent tumors: pituitary prolactinomas and breast cancer.
- Acute intoxication with central depressants (e.g., opiates, hypnotics, antidepressants, neuroleptics, tranquilizers) or alcohol.
- Severe blood cell or bone marrow injury.
- Leukopenia and other hematopoietic disorders.
- Parkinson's disease.
- Known history of neuroleptic malignant syndrome after fluphenazine.
- Severe hepatic disorders.
- Severe depression.
- Coma.
- Children under 12 years

4.4 Special warnings and precautions for use

Fludecate must be used only after a rigorous benefit-risk assessment and with special caution in

- Hepatic and renal impairment.
- Pheochromocytoma.
- Hypotension, Hypertension, Orthostatic Dysregulation, Bradycardia, Hypokalemia.
- Congenital long QT syndrome or family history of QT syndrome or other clinically significant cardiac disorders (especially coronary heart disease, conduction disorders, arrhythmias).
- Concomitant treatment with medicinal products that also prolong the QT interval on the ECG or that can cause hypokalemia or other electrolyte disturbances (see section 4.5).
- History of organic brain disorders and epileptic seizures.
- Suspected or neurologically recognizable subcortical brain injury.
- Depressive disorder.
- Chronic respiratory conditions and asthma.
- Severe quantitative impairment of consciousness, e.g., somnolence.
- Glaucoma, pyloric stenosis, prostatic hyperplasia, urinary retention.
- Patients exposed to high temperatures.
- Use of organophosphate insecticides.

Concomitant treatment with other neuroleptics should be avoided (see section 4.5).

Increased risk of adverse cerebrovascular events

In randomized, placebo-controlled clinical studies in patients with dementia who were treated with some atypical antipsychotics, there was noted to be an approximately three-fold increased risk of adverse cerebrovascular events. The mechanism leading to this increase in risk is not known. It is not possible to rule out this effect also occurring with the use of other antipsychotics or in other patient groups. Fluphenazine decanoate should therefore be used with caution in patients at increased risk of stroke.

Risk of thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported in association with the use of antipsychotics. As patients treated with antipsychotics frequently have acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with fluphenazine decanoate and preventive measures taken.

[...]

Special caution is required in patients with organic brain damage arteriosclerotic cerebrovascular disorders, and a tendency to seizures (in the medical history, e.g., in the context of alcohol withdrawal) as fluphenazine lowers the seizure threshold. The occurrence of seizures is more likely, especially with high doses in the beginning of treatment, rapid increase in doses and abrupt discontinuation of high doses. Patients with epilepsy should be treated with Fludecate only if anticonvulsant therapy is being used concomitantly.

In disorders of the basal ganglia, Fludecate should only be used in exceptional cases and the treatment should be stopped if symptoms worsen. In patients with depression, Fludecate should only be used in conjunction with an antidepressant as Fludecate can worsen symptoms of depression. Fludecate must not be used in severe depressive disorders (see section 4.5).

Patients with pheochromocytoma, renal failure, heart failure or cerebral insufficiency develop more frequently hypotensive reactions due to fluphenazine administration and should therefore be carefully monitored.

[...]

After initiating treatment the blood count (including differential count) should be checked weekly for a period of four months. If the results obtained are normal, the interval between checks can then be lengthened. If the white cell count falls rapidly, especially to values below $3000/\text{mm}^3$, or if other blood count abnormalities occur, treatment with tricyclic neuroleptics should be stopped immediately and replaced by other forms of treatment. Intensive care measures should be implemented if necessary. The blood count must be monitored until it has returned to normal.

The patient should be instructed not to self-medicate with analgesics/antibiotics if he/she develops a high temperature, inflammation of the gums or oral mucosa, sore throat, purulent tonsillitis or flu-like symptoms, especially if these symptoms occur within the first three months after starting treatment with the drug, but instead to consult his/her attendant physician immediately.

Body weight, blood glucose and serum lipid levels, and dental status should be monitored at regular intervals.

Renal and hepatic function should be monitored at regular intervals during therapy.

Conduction disorders may occur, especially in elderly patients and patients with pre-existing heart damage. The circulatory status (including an ECG recording) should be monitored at regular intervals during therapy, and a baseline ECG should be available for subsequent monitoring of any changes.

Pre-existing hypokalemia should be corrected before initiate treatment.

The possibility of the occurrence of neuroleptic malignant syndrome (high body temperature, muscle rigidity, impaired consciousness, autonomic nervous system instability) exists with all neuroleptics.

[...]

The doses must be adjusted in hepatic or renal impairment. Special caution is required, especially in elderly patients, because of increased sensitivity. The anticholinergic adverse reactions are frequently more pronounced. Elderly patients may develop extrapyramidal adverse reactions, even at low doses. The frequency of tardive dyskinesia is increased. The sedative effect is also more pronounced in elderly patients. Hypotension may occur more frequently among elderly.

Excipients of Fludecate

Fludecate contains 15 mg benzyl alcohol, which may cause allergic reactions. Fludecate must be used with caution in patients with renal or hepatic impairment, or in patients who are pregnant or breast feeding, because of the risk of accumulation and toxicity (metabolic acidosis).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

The concomitant administration of tricyclic antidepressants and fluphenazine leads to a rise in plasma antidepressant levels, and increased toxicity of both active substances (anticholinergic effect, lowering of seizure threshold, but above all cardiac effects [QT-interval prolongation]) needs to be anticipated. For this reason, this combination is not recommended.

The concomitant use of medicinal products that can also prolong the QT interval (e.g., class IA or III antiarrhythmics, macrolide antibiotics, antimalarials, antidepressants, other neuroleptics, antihistamines), result in hypokalemia or other electrolyte disturbances (e.g., certain diuretics) or inhibit CYP2D6-mediated hepatic metabolism of fluphenazine (e.g., paroxetine, fluoxetine) should be avoided.

Combination with lithium salts can increase plasma fluphenazine levels. This increases the risk of extrapyramidal motor adverse reactions (gait disorders, hyperkinesia of the proximal parts of the body, tremor, rigidity, in isolated cases, brain damage that is difficult to reverse). Conversely, the lithium plasma levels may also be increased. Severe neurotoxic syndromes have been reported very rarely with concomitant administration of neuroleptics and lithium.

When treatment with levodopa or dopamine agonists (e.g., bromocriptine, amantadine, cabergoline) is being given concomitantly, their effect may be attenuated.

With combined use of neuroleptics and other dopamine antagonists (e.g., metoclopramide, alizapride), the extrapyramidal motor effects may be more pronounced.

When fluphenazine is combined with medicinal products that also have an anticholinergic effect (e.g., antidepressants, atropine, biperiden), the anticholinergic effects may be additively increased. This can manifest as visual disturbances, an increase in intraocular pressure, dry mouth, an accelerated heart rate, constipation, problems with micturition, disorders of saliva secretion, speech block or memory disorders; the risk of drug-induced delirium is increased. The effect of fluphenazine may be simultaneously attenuated.

Combinations with sympathomimetics can result in hypertensive crises.

In patients on fluphenazine, hypotension should not be treated with epinephrine as epinephrine administration can lead to a further fall in blood pressure ("reverse epinephrine effect").

Norepinephrine (noradrenaline) may, however, be administered in severe shock states (see section 4.9).

Fluphenazine decanoate generally increases the hypotensive effect of antihypertensive drugs. This may give rise to the increased occurrence of orthostatic circulatory dysregulation. However, paradoxical reactions have also been described (guanethidine, clonidine, methyl dopa).

The concomitant administration of monoamine oxidase (MAO) inhibitors can lead to a (further) fall in blood pressure and extrapyramidal motor effects.

The concomitant use of reserpine-containing products is not advised.

Respiratory depression caused by polypeptide antibiotics (e.g., colistin, polymyxin B) can be exacerbated by fluphenazine.

The effect of anticoagulants may be increased. For this reason, regular monitoring of the coagulation status is indicated at shorter intervals if anticoagulant therapy is being undertaken simultaneously.

The concomitant use of anticonvulsants, such as barbiturates or carbamazepine, can result in increased metabolism of fluphenazine.

The concomitant use of fluphenazine and phenytoin can lead to an alteration of phenytoin metabolism. This can give rise to toxic plasma levels in some circumstances.

Due to the fluphenazine-induced increase in prolactin, the response to gonadorelin administration may be reduced.

Fluphenazine decanoate should not be combined with clozapine as the risk of a blood disorder is potentially increased.

When fluphenazine decanoate and propranolol are used simultaneously, the plasma levels of both medicines are increased.

Concomitant treatment with piperazine-containing anthelmintics leads to an increased risk of extrapyramidal motor adverse reactions.

Clonidine can decrease the antipsychotic effect of fluphenazine.

When fluphenazine and cimetidine are used concomitantly, the plasma level of fluphenazine may be decreased.

Concomitant use of pentetrazol can trigger cerebral seizures.

Phenothiazines can increase the tendency to metrizamide-induced seizures. Fluphenazine should therefore not be given for at least 48 hours before and 24 hours after a myelogram.

The concomitant administration of fluphenazine with amphetamines or anorectics can result for antagonistic pharmacological reactions.

In individual cases, acute, severe, reversible parkinsonism have been reported by patients on combination therapy with a serotonin reuptake inhibitor and fluphenazine.

There is evidence that concomitant use of phenylalanine and neuroleptics increases the risk of the occurrence of tardive dyskinesia.

Patients receiving fluphenazine as treatment should avoid dehydroepiandrosterone replacement therapy as there have been cases reported where patients with elevated dehydroepiandrosterone levels did not respond to therapy with antipsychotics.

An increased risk of epileptic seizures has been described in schizophrenic patients who took products containing evening primrose oil while on treatment with phenothiazines.

Caffeine potentially counteracts the antipsychotic properties of phenothiazines. The data are, however, contradictory.

The metabolic control of insulin-requiring diabetics on phenothiazine treatment (especially with high doses) may become unstable and potentially require dietary and pharmacological measures or adjustment of antidiabetic therapy.

The result of a pregnancy test may be distorted (false-positive result) during treatment with fluphenazine decanoate.

Note

The patient should be told not to take any other medicinal products, including those obtained without a prescription, without the knowledge of the attendant physician.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

[...]

Phenothiazines can cross the placenta. In order to prevent reversible adverse reactions (extrapyramidal disorders, cholestatic jaundice, withdrawal symptoms, slight abnormalities of limb posture) in the newborn, it is recommended to use as low doses of neuroleptics as possible in the last weeks of pregnancy.

[...]

Lactation

Fluphenazine is excreted in human milk. therefore Breast-feeding should not take place during treatment.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Even when used correctly, Fludecate can alter the ability to react to such an extent that the ability to drive or use machines is compromised. This applies even more so in conjunction with alcohol. Therefore patients should completely avoid driving vehicles, using machines or undertaking other dangerous activities, at least during the first phase of treatment. In each specific case, the decision is made by the attendant physician taking into account the individual response and relevant dosage.

4.8 Undesirable effects

Central nervous system

Extrapyramidal motor symptoms

Early dyskinesia can occur very frequently during treatment with fluphenazine, especially in the first days and weeks. Parkinsonism and akathisia generally occur somewhat later. Dystonia (torticollis, rigidity of the back muscles) and hyperreflexia are also possible. Children develop extrapyramidal motor disorders even at low doses.

If early dyskinesia or parkinsonism occurs, a dose reduction or treatment with an anticholinergic antiparkinsonian agent is necessary. However, this medication should only be used if required and not given routinely. If there is a need for antiparkinsonian medication that is excreted more rapidly than fluphenazine, it may be necessary to continue this antiparkinsonian medication even after fluphenazine has been discontinued in order to prevent the occurrence or worsening of extrapyramidal motor symptoms. The potential increase in intraocular pressure with the concomitant administration of fluphenazine and anticholinergic agents, including antiparkinsonian agents, needs to be borne in mind (see section 4.5).

It is difficult to treat akathisia; a dose reduction can initially be tried, and if this is unsuccessful, a trial of treatment with sedatives, hypnotics or beta-receptor blockers can be undertaken.

[...]

It is essential to watch for the first signs of dyskinesia, primarily in the region of the tongue and orofacial muscles, and to consider stopping the neuroleptic therapy.

Tardive dyskinesia may be masked during long-term treatment with Fludecate and observed only after the end of treatment (see section 4.4).

Neuroleptic malignant syndrome

A life-threatening neuroleptic malignant syndrome (temperature above 40°C, muscle rigidity, autonomic dysregulation with palpitations and hypertension, impaired consciousness and even coma, a rise in myoglobin and creatine kinase activity (CK)) can occur during neuroleptic treatment, requiring immediate discontinuation of the medication. The frequency of this syndrome is reported to be 0.07-2.2%.

Treatment is difficult and the following measures are recommended:

- No further administration of the medicine.
- Treatment of hyperthermia through cooling as antipyretics are potentially ineffective for a high body temperature.
- Treatment of electrolyte and fluid disturbances, cardiovascular manifestations, infections, and respiratory and renal complications.
- Therapy attempt with dantrolene infusions (3 to 10 mg/kg body weight/day) in combination with bromocriptine (7.5 to 30 mg/day orally).

Other CNS effects

Particularly at the beginning of treatment, tiredness and sedation can frequently occur, but restlessness, agitation, drowsiness, depression (especially during long-term therapy), lethargy, dizziness, headache, confused dreams, symptoms of delirium (especially during combination with anticholinergic substances), cerebral seizures, and dysregulation of body temperature (hyper- and hypothermia) are also possible as well as occasional speech, memory and sleep disorders. Isolated cases of reversible central paresis have been reported.

Changes in the EEG and cerebrospinal fluid protein may also occur during treatment with Fludecate.

As occurs on other neuroleptics, psychotic processes may rarely be reactivated or exacerbated.

Cardiovascular system

Hypotension or orthostatic dysregulation and reflex acceleration of heart rate (circulatory instability) frequently occur, particularly at the beginning of treatment. ECG changes have been observed (disorders of conduction and repolarization), as well as hypertension. Fluphenazine can prolong the QT interval in the ECG; in some instances, life-threatening torsades de pointes and even ventricular fibrillation may occur (see sections 4.4 and 4.5). The treatment with fluphenazine should be stopped in these cases. Ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia (rare), cardiac arrest and sudden unexplained death have been reported with medicinal products that are members of the therapeutic class of neuroleptics. Ventricular arrhythmias may occur more frequently when high doses are administered and in predisposed patients.

Autonomic nervous system / gastrointestinal tract

Autonomic adverse reactions occur primarily at the beginning of treatment and then generally show adaptation.

Accommodation disorders, dry mouth, sweating, salivation, polyuria, high body temperature, the feeling of a blocked nose, nasal congestion, raised intraocular pressure, constipation (in some cases even paralytic ileus) and urinary retention can uncommonly occur.

Nausea, vomiting, diarrhea, loss of appetite and dyspepsia have also been uncommonly reported. These effects can usually be favorably impacted by a dose reduction or prolonged dosing interval.

Liver and bile ducts

Transient elevations of liver enzyme activities have been uncommonly reported; hepatitis (usually cholestatic) has also been very rarely reported. Jaundice can also occur.

Endocrine system

Fluphenazine decanoate can affect sexual functions (impaired sexual response, decreased libido, erectile and ejaculatory disorders); menstrual disorders, galactorrhea and gynecomastia can occur, as well as disorders of glucose metabolism.

Like other neuroleptics, fluphenazine decanoate can lead to an increase in body weight, impaired ADH secretion and hyponatremia.

Blood and blood vessels

Hematopoietic disorders in the form of leukopenia, thrombocytopenia, eosinophilia and pancytopenia have been reported uncommonly. agranulocytosis and leg and pelvic vein thrombosis have been rarely reported.

Not known (cannot be estimated from the available data):

Cases of thromboembolic disease (including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis).

[...]

Skin and hypersensitivity reactions

Allergic skin reactions of all severities (e.g., pruritus, erythema, urticaria, eczema, exfoliative dermatitis) and photosensitivity can occur (caution is needed if exposed to sunlight).

Respiratory symptoms, asthma and bronchopneumonia, laryngeal edema, angioneurotic edema (Quincke's edema), anaphylactic reactions, pigmentation disorders, lupus-like syndromes and peripheral edema have been observed.

The following have also been described

Cerebral edema, retinitis pigmentosa, pigment deposits in the lens and cornea (see section 5.3).

In hospitalized psychotic patients, sudden, unexpected and unexplained deaths have occurred during phenothiazine therapy, with previous brain injury or seizures probably playing a role as predisposing factors; high doses should therefore be avoided in patients with known seizures.

Sesame oil can rarely cause severe allergic reactions.

4.9 Overdose

Intoxications generally occur only after more severe overdoses because of the relatively wide therapeutic range.

Symptoms of overdose

In the event of an overdose, the adverse reactions described in section 4.8, in particular, can occur with increased severity, depending on the dose administered:

- extrapyramidal disorders: acute dyskinetic or dystonic symptoms, glossopharyngeal dystonia, oculogyric crises, laryngeal or pharyngeal spasms.
- somnolence and even coma, occasionally agitation and confusion with delirium.
- cerebral seizures.

- hyperthermia or hypothermia.
- cardiovascular: hypotension, but also hypertension, tachycardia or bradycardia, ECG abnormalities such as arrhythmia (PQ or QT interval prolongation, torsades de pointes), heart and circulatory failure (rapid if massive intoxication),
- anticholinergic effects: blurred vision, raised intraocular pressure, glaucoma attack, reduced intestinal motility, urinary retention.
- respiratory complications: respiratory depression, respiratory arrest, aspiration, cyanosis, pneumonia.

Measures in the event of overdose

Intensive care treatment should be initiated as quickly as possible.

Treatment is symptomatic. Volume replacement, anticonvulsants and vasoconstrictors (norepinephrine, not epinephrine) may be used and, if there are cardiac complications, antiarrhythmics and/or sodium hydrogen carbonate or lactate may be necessary.

The ECG and vital signs should be monitored until the ECG has returned to normal. Analeptics are contraindicated as there is a tendency to cerebral seizures due to the lowering of the seizure threshold caused by fluphenazine decanoate. Beta-blockers should also be avoided because they increase vasodilatation.

If there are severe extrapyramidal symptoms, antiparkinsonians, e.g., biperiden, should be administered IV; in some cases, it may be necessary to administer the antiparkinsonian medication for several weeks.

High body temperature should be treated with antipyretics, and with ice baths if necessary. Hypothermia should be treated by slow warming.

If an anticholinergic syndrome occurs, physostigmine salicylate is available as an antidote for use under intensive care conditions (with ECG monitoring).

Given the large volume of distribution and high degree of plasma protein binding, forced diuresis and hemodialysis are not very useful in the case of pure fluphenazine intoxications.

Diazepam should only be given to treat seizures if facilities for artificial ventilation are available (because of the risk of respiratory depression).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antipsychotics; phenothiazine with piperazine structure

ATC code: N05AB02

Mechanism of action

Fluphenazine decanoate is a highly potent neuroleptic of the phenothiazine class. It primarily causes blockade of dopamine receptors and thereby reduces the effect of dopamine as a transmitter substance. Fluphenazine has a high affinity for D₂-receptors. An increase in prolactin, a decrease in apomorphine and amphetamine hyperactivity and catalepsy occur as a result.

The muscarinic acetylcholine, D₁ and H₁ receptors, and α ₁ adrenergic receptors are blocked to a lesser extent by fluphenazine.

The clinical profile of action is characterized by antipsychotic effects: reduction of delusion, hallucinations, schizophrenic self-disorders and disordered thinking, suppression of psychomotor agitation and affective tension.

The extrapyramidal motor adverse reactions are explained by the inhibition of dopaminergic transmission in the corpus striatum.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following intramuscular injection of the oily solution, fluphenazine decanoate is broken down slowly to the non-esterified fluphenazine.

Distribution

Fluphenazine then reaches the bloodstream and from there enters the tissues and its site of action. This process occurs over a period of approximately 2-4 weeks after injection of fluphenazine decanoate and ensures therapeutically active levels for the interval between injections.

After administration of the depot preparation, a high blood level is reached within a few hours; this then rapidly falls again and on day 3 moves into a plateau phase with only a subsequent slight decrease.

Fluphenazine is distributed throughout the body because of its highly lipophilic nature. The volume of distribution is approximately 25 L/kg body weight. Fluphenazine is excreted in human milk and crosses the placenta and blood-brain barrier. Plasma protein binding is over 95%. The plasma half-life is approximately 20 hours.

Metabolism / elimination

Fluphenazine is almost completely broken down by the liver. In addition to glucuronidation of the hydroxyl group in the side chain, there is hydroxylation of the phenothiazine base via CYP2D6, sulfoxidation, dealkylation of the piperazine ring and subsequent cleavage of the ring. After glucuronidation, 80-95% of excretion is via bile.

5.3 Preclinical safety data

The symptoms of acute fluphenazine intoxication are described in section 4.9. Besides the known pharmacological effects, studies on chronic toxicity in rats did not show any evidence of toxic effects. Lens opacities have been observed in dogs in a long-term study. In *in vitro* studies, fluphenazine also showed marked phototoxicity with accumulation in the retinal epithelium. These findings are evidently associated with pigment deposits in the lens and cornea (idiosyncratic retinopathy) which have been observed in patients after long-term high-dose phenothiazine therapy.

All available *in vitro* and *in vivo* studies with fluphenazine decanoate suggest there is no significant evidence of a mutagenic potential.

There are no long-term animal studies on the carcinogenic potential of fluphenazine.

The reproductive toxicity of fluphenazine has only been studied in non-conventional studies. In these, fluphenazine had a negative effect on male rat fertility. In an embryotoxicity study, fluphenazine led to organ malformations in mice. Embryotoxicity studies in rats showed contradictory findings regarding teratogenic effects. The period of gestation was prolonged on fluphenazine. Effects on the behavior of the progeny were not studied.

[...]

העדכונים בעלון לצרכן:

[...]

2. לפני השימוש בתרופה אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לפלופנאזין דקנואט, שמן שומשום או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הבלתי פעילים אנא ראה סעיף 6 - "מידע נוסף").
- הינך סובל מרגישות יתר לתרופות אנטי-פסיכוטיות, במיוחד נגזרות של פנותיאזינים, שמתבטאת בצהבת כתוצאה מכולסטזיס, מחלה אלרגית של העור ותגובות אלרגיות אחרות.
- הינך סובל מהרעלה חמורה כתוצאה משימוש בתרופות המדכאות את מערכת העצבים המרכזית (כגון משככי כאבים ספיציפיים [אופיאטים], תרופות המשרות שינה [היפנוטיות], תרופות נוספות לטיפול בהפרעות מנטליות [נוגדי דיכאון, אנטי פסיכוטיים, תרופות להרגעה]) או אלכוהול.
- הינך סובל מגידולים תלויי-פרולקטין (כגון סרטן שד, גידול בבלוטת יותרת המוח).
- הינך סובל מירידה מוגברת במספר התאים הלבנים (לויקופניה) או מהפרעות נוספות במערכת הדם שקשורות ליצירת תאי דם.
- הינך סובל מהפרעות חמורות בתאי דם או במח עצם.
- הינך סובל ממחלת פרקינסון.
- יש לך היסטוריה של תסמונת נוירוליפטית ממאירה.
- הינך סובל ממחלת כבד חמורה.
- הינך סובל מדיכאון חמור. המטופל מצוי במצב של תרדמת (קומה).
- המטופל הינו ילד מתחת לגיל 12 שנים.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

[...]

- הינך סובל מליקויים בתפקודי כבד או בכליה.
- הינך סובל מגידול בבלוטת יותרת הכליה (אדרנל) הנקרא "פאוכרומוציטומה".
- אם סבלת בעבר מפגיעה בשריר הלב, נולדת עם תסמונת של מקטע QT מוארך או יש לך היסטוריה משפחתית של מקטע QT מוארך (שינויים ספיציפיים בתרשים החשמלי של הלב [ECG]), מחלת לב כלילית, הפרעה במערכת ההולכה, הפרעות קצב.
- הינך סובל משינויים משמעותיים בלחץ דם (ירידה בלחץ דם, עלייה בלחץ דם, שינויים בלחץ האורטוססטט [ירידה בלחץ הדם בעת קימה משיבה או שכיבה]).
- הינך סובל מקצב לב איטי (ברדיקרדיה), ומרמה נמוכה של אשלגן בדם (היפוקלמיה).
- אתה נוטל תרופות שגורמות להארכה של מקטע QT בתרשים ה-ECG, או למצב שבו יש ירידה ברמת האשלגן או שינויים במאזן האלקטרוליטים בדם (ראה סעיף "אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות").
- יש לך היסטוריה של תסמונת מוח אורגנית והתקפים אפילפטיים.
- הינך סובל או קיים חשד שתסבול מנזק מוחי.
- הינך סובל מדיכאון.
- הינך סובל מבעיות נשימה כרוניות או מאסטמה.
- הינך סובל מאיבוד הכרה.
- הינך סובל מגלואוקומה, מהיצרות של השוער (פתח היציאה מהקיבה אל התריסרון), מהגדלה של בלוטת הערמונית (פרוסטטה) או מקושי במתן שתן (אצירת שתן).
- הינך צפוי להיחשף לטמפרטורה גבוהה.
- נחשפת לאחרונה לחומרי הדברה המכילים זרחנים אורגניים.
- יש להימנע מנטילת תרופות אנטי-פסיכוטיות בו זמנית כאשר מטופלים בפלודקאט (ראה סעיף "אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות").

[...]

בדיקות ומעקב

- לפני התחלת טיפול עם **פלודקאט**, הרופא יפנה אותך לבצע ספירת דם מלאה (כולל ספירת טסיות ותאי דם לבנים).
- יש להמשיך ולבצע ספירת דם באופן שגרתי במהלך הטיפול ב**פלודקאט**.
- בתחילת הטיפול ב**פלודקאט** יש לבצע בדיקת דם פעם בשבוע במהלך 4 חודשים הראשונים לטיפול ולאחר מכן במידה ומתקבלות תוצאות תקינות יש לבצע בדיקה פעם בחודש.
- במידה ויש ירידה חדה במספר תאי הדם הלבנים או אם יש שינויים נוספים בבדיקות דם הרופא יורה לך להפסיק את הטיפול עם **פלודקאט**.
- במהלך הטיפול ב**פלודקאט** יש לעקוב אחר משקל הגוף, רמת הגלוקוז בדם, רמת השומנים בדם ומצב השיניים.
- אם אתה סובל מחום גבוה, דלקת חניכיים או דלקת של רירית הפה, כאב גרון, דלקת שקדים מוגלתית או תסמיני דמוי-שפעת, אל תיקח תרופות על דעת עצמך, במיוחד אם התסמינים מופיעים במהלך שלושת החודשים הראשונים של הטיפול. עליך להתייעץ מיד עם הרופא שלך לקבלת טיפול מתאים.
- במהלך הטיפול ב**פלודקאט**, מומלץ לערוך מעקב אחר תפקודי כבד וכליות, במיוחד בחולים קשישים שרגישים לתרופות אנטי-פסיכוטיות.

ילדים ומתבגרים

לא קיים מספיק מידע לגבי הבטיחות והיעילות של פלופנאזין דקאנואט בקרב ילדים ומתבגרים. אפשר לתת **פלודקאט** לילדים מגיל 12 ולמתבגרים רק לאחר הערכה של התועלת מול הסיכון באשר לשימוש בתכשיר.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות:

[...]

התרופות הבאות עלולות להגביר את הסיכוי לתופעות לוואי, אם נלקחות יחד עם **פלודקאט**:

- תרופות אנטי-פסיכוטיות נוספות
 - תרופות המשרות שינה.
 - תרופות נוגדות כאב או חומרים מרדימים (מאלחשים).
 - משככי כאבים.
 - חומרי הרדמה.
 - תרופות לטיפול באלרגיה או בהתקררות (אנטי-היסטמינים). נוגדי דיכאון ממשפחת הטריציקליים.
 - תרופות המאריכות מקטע QT (תרופות אנטי אריתמיות מסוג Class IA או Class III, אנטיביוטיקה ממשפחת המקרוליידים, אנטי היסטמינים, תרופות נגד מלריה, נוגדי דיכאון ותרופות פסיכוטיות אחרות).
- [...]
- אנטגוניסטים לדופמין (מטוקלופראמיד ואלזופריד).
- [...]
- תרופות להורדת לחץ דם (גואנטידין, קלונידין, מתילדופה)
 - תרופות שמעכבות את האנזים מונואמין אוקסידאז (MAOI).
 - תרופות נגד תולעים.
 - תרופה לטיפול בהתקפים (פיניטרוזול).
 - תרופות הגורמות ללחץ דם נמוך (כגון מיטריזמיד).
 - אנטיביוטיקות כגון: קוליסטין, פולימיקסין B.
 - תרופה לטיפול בסכיזופרניה (קלזאפין).
 - תרופות ממשפחת חוסמי בטא לא סלקטיבים (פרופאנולול).
 - פנילאלנין ותרופות נירולפטיות.
 - נטילת תכשירים המכילים שמן נר הלילה על ידי חולי סכיזופרניה.
- נוגדי דיכאון ממשפחת ה-SSRI.

- תרופות לטיפול במחלת הפרקינסון (לבדופה ברומוקריפטין, אמאנטאדין, קאברגולין).
- תרופות שמורידות את הלחץ דם (גואנטידין, קלונידין, מתילדופה).
- [...]
- תכשירים המכילים ריזרפין.
- תרופות לדילול דם.
- תרופות לאפילפסיה (ברביטורטים, קארבאמאזפין או פינטואין).
- טיפול הורמונלי (גונאדרולין, דהידרואפינדיסטרון (DHEA) (Dehydroepiandrosterone)).
- תרופות לטיפול בסוכרת (אינסולין).

תוצאת בדיקת הריון עלולה להציג תוצאה שגויה (חיובי כוזב) כאשר מבצעים אותה במהלך הטיפול בפלודקאט.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול

יש להימנע משתיית אלכוהול במהלך הטיפול בפלודקאט משום שאלכוהול עלול לגרום לעלייה ברמות הפלופנאזין באופן שלא ניתן לחיזוי.

[...]

הריון

מאחר ובטיחות השימוש בפלודקאט במהלך ההריון לא הוכחה, אין להשתמש בתכשיר אלא אם הרופא מחליט שהתרופה חיונית לטיפול במחלתך ולאחר בחינת התועלת לאם מול הסיכונים שעלול לחוות העובר.

[...]

כמו כן אם את מטופלת בפלודקאט במהלך הטרימסטר האחרון של ההריון עד ללידה עלייך לדעת כי התופעות הבאות עלולות להופיע בילוד: רעד, נוקשות שרירים, רפיון שרירים, ישנוניות, חוסר מנוחה, קשיי נשימה וקושי בהאכלה. יש לפנות לרופא באופן מיידי אם תינוקך מראה אחד או יותר תסמינים אלו.

הנקה

פלופנאזין עובר דרך חלב האם, ולכן אין להניק במהלך הטיפול בתכשיר.

נהיגה ושימוש במכונות:

[...]

הרופא המטפל יחליט מה יש לעשות בכל מצב מן המצבים לעיל. ההחלטה תיקבע בהתאם לתגובה של המטופל והמינון שהוא נוטל.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

1 מ"ל של פלודקאט מכיל 15 מ"ג בנזיל אלכוהול.

בנזיל אלכוהול עלול לגרום לתגובות אלרגיות. התייעץ עם הרופא או הרוקח אם יש לך מחלת כבד או כליות, או אם את בהריון או מיניקה. זאת מאחר וכמויות גדולות של בנזיל אלכוהול עלולות להצטבר בגופך ולגרום לתופעות לוואי המכונה 'חמצת מטבולית'.

בנוסף, תרופה זו מכילה שמן שומשום, אשר עלול לגרום במקרים נדירים תגובה אלרגית חמורה.

3.

[...]

אם טופלת בטעות במינון גבוה

התסמינים להלן עלולים להתרחש בעוצמה מוגברת כתלות במינון הניתן:

- שינה עמוקה עד אובדן הכרה או תרדמת (קומה).

[...]

- פרכוסים.

- עליה או ירידה בטמפרטורת הגוף.

- הפרעות בתפקוד הלב: קצב לב מהיר (טכיקרדיה), קצב לב איטי (ברדיקרדיה), שינויים בתרשים ה-ECG כגון אריטמיה (הארכת מקטע PQ או QT, torsades de points), כשל לבבי או כשל במחזור הדם הסיסטמי.

- עלייה או ירידה בלחץ דם.

- הפרעות בשליטה על התנועה.

[...]

- הפרעה או העדר תנועה במעי.

- אצירת שתן.

- הפרעות בתפקוד הנשימתי: הפחתת הגירוי הנשימתי ואף עצירת נשימה (דום נשימה) או התפתחות של דלקת ריאות.

[...]

אם לא קיבלת את התרופה בזמן המיועד

במידה ותסמיני המחלה חוזרים, מחמירים, או בלתי רגילים, עלייך ליצור קשר עם הרופא המטפל באופן מיידי. אחרת, קח את המנה הבאה בזמן הרגיל. ואל תיטול מנה כפולה.

[...]

4. תופעות לוואי

[...]

תופעות לוואי חמורות

יש לפנות לרופא בהקדם האפשרי אם מופיעים אחד או יותר מהתסמינים הבאים :

• תופעות לוואי הקשורות למערכת האקסטרה-פירמידלית: תנועות שרירים לא רצוניות (דיסקינזיה)

הכוללת נוקשות שרירים והפרעות תנועה, עוויתות של הלשון או הלוע, פיתול צוואר (טורטיקוליס), עוויתות של שרירי הלסת, ממשבר עיני סיבובי ונוקשות של שרירי הגב. דיסקינזיה יכולה להתרחש בטיפול ארוך טווח, במינונים גבוהים או לאחר שהטיפול הופסק (ביחוד במטופלים קשישים ובנשים). בעת הופעת התסמינים הראשונים של התכווצות שרירים בלתי רצונית של הלוע או הלסת יש לפנות לרופא במידי.

✓ רפלקסים חזקים (Brisker reflexes) המתרחשים במהלך הטיפול בפלודקאט, במיוחד בימים ובשבועות הראשונים לאחר הזריקה.

✓ פרקינסוניזם שמתבטא כרעד, נוקשות, חוסר תנועה, הפרשה מוגזמת של רוק.

✓ דחף לזוז וחוסר שקט (אקאטיזיה) מתרחשים לרוב בשלב מאוחר יותר של הטיפול.

✓ ילדים מפתחים תסמינים אקסטרה-פירמידליים אפילו במינונים נמוכים יותר.

• תסמונת נוירולפטית ממארת (Neuroleptic malignant syndrome [nms])

תסמונת מסכנת חיים היכולה להתרחש בעת טיפול בתרופות אנטיפסיכוטיות. תסמיניה כוללים: חום גבוה מעל 40°C, נוקשות שרירים, דופק מהיר ולחץ דם גבוה, איבוד הכרה ואפילו תרדמת (קומה), עליה בחלבון מיוגלובין ופעילות קריאטין קינאז (CK), עליה בספירת תאי הדם הלבנים, פגיעה בתפקודי כבד ואי-ספיקת כליות חמורה.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (שכיחותן טרם נקבעה):

• עייפות והאטה מורגשת, חוסר מנוחה, אי-שקט (אגיטציה), נמנום או דיכאון במיוחד בתחילת הטיפול.

• פגיעה במוטיבציה, סחרחורת, כאבי ראש, חלומות מוזרים, בלבול, פרכוסים, חוסר ויסות טמפרטורת הגוף, הפרעות דיבור, זיכרון ושינה. כמו כן, דווחו מקרים בודדים של שיתוק הפיך.

• שינויים ב-EEG (תרשים החשמלי של פעילות המוח), שינויים בחלבונים הנמצאים בנוזל המוח (הנוזל שמקיף את המוח).

• במקרים נדירים כפי שקורה עם תרופות פסיכוטיות נוספות תתכן חזרה או החמרה של מחלתך.

• ירידה חדה בלחץ הדם או הפרעה במערכת הדם הסיסטמית כאשר עוברים משכיבה או ישיבה לעמידה.

• עלייה בקצב הלב.

• הרס כלי דם של המוח, הכליה או הלב נצפה במטופלים עם גידול בבלוטת האדרנל.

• עלייה בלחץ הדם.

- עיכוב במערכת ההולכה של הלב (הפרעות במערכת ההולכה ובשלב הרהפוליריזציה) שניתן לראות אותו ב- ECG שיכול לגרם לאריתמיה של הלב (Torsades de pointes) שהינו מצב מסכן חיים. הסיכון לאריתמיה עולה במינונים גבוהים ובמטופלים עם רקע של בעיות לבביות.

[...]

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1000):

- בעיות בראיה.
[...]
- הקאות.
שלשולים ואיבוד תיאבון.
[...]
- הפרעות בניקוז נוזלי מרה (כולסטאזיס תוך-כבדי) וצהבת.
[...]
- הפרעות בפירוק סוכר (גלוקוז).
[...]
- שיבושים בהפרשת ההורמון ADH (מווסת תכולת המים בגוף).
רמה נמוכה של נתרן בדם.
[...]
- תגובות אנפילקטיות, פיגמנטציה של העור, תסמונת דמוית זאבת (אדמומיות ודלקת בעור) ובצקת היקפית.

תופעות לוואי נדירות (מופיעות באחד עד עשרה משתמשים מתוך 10000):

- פקקת ורידים ברגל ובאגן.
[...]

[...]

העלון לרופא והעלון לצרכן מפורסמים במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות <http://www.health.gov.il> וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לבעל הרישום.