

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Модитен 1 mg обложени таблети
Модитен 2,5 mg обложени таблети
Модитен 5 mg обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја обложена таблета од 1 mg содржи 1 mg флуфеназин хидрохлорид, што е еквивалентно на 0,86 mg флуфеназин.

Секоја обложена таблета од 2,5 mg содржи 2,5 mg флуфеназин хидрохлорид, што е еквивалентно на 2,14 mg флуфеназин.

Секоја обложена таблета од 5 mg содржи 5 mg флуфеназин хидрохлорид, што е еквивалентно на 4,29 mg флуфеназин.

Екципиенси:

	1 mg таблети	2,5 mg таблети	5 mg таблети
лактоза	69,64 mg	103,7mg	154,56 mg
сахароза	48,7 mg	66,5 mg	89,92 mg
тартразин (E102)	/	0,28 mg	/

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Обложена таблета.

Обложени таблети од 1 mg: округли, биконвексни таблети со бледо циклама боја.

Обложени таблети од 2,5 mg: округли, биконвексни таблети со жолта боја.

Обложени таблети од 5 mg: округли, биконвексни таблети со бела боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Акутни и хронични психотични состојби, вклучувајќи шизофренија, манични и хипоманични нарушувања.

Умерена и тешка анксиозност.

Агитација која ги придружува соматските заболувања или анксиозно-депресивни состојби.

Хиперкинетски состојби со агитација.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозите секогаш ги одредува лекарот.

Дозите се зависни од видот на заболувањето и од симптомите и затоа се индивидуални. Модитенот има широк терапевтски опсег. Тешко агитираните пациенти може да толерираат многу високи дози.



Шизофренија, манија, хипоманија и други психотични нарушувања: 2,5 mg до 10 mg дневно, земени како единечна доза или поделена во 2 до 3 дози. Доколку е неопходно, дневната доза може да се зголеми до 20 mg, а во исклучителни случаи и до 40 mg. Потребна е голема претпазливост при давање на дневни дози повисоки од 20 mg (10 mg кај постарите пациенти). Дневна доза од 1 mg до 5 mg која може да се дава еднаш дневно, вообичаено е доволна за одржување на терапевтското дејство.

Анксиозност и други непсихотични бихејвиорални нарушувања: 1 mg до 2 mg дневно; дозата може постепено да се зголемува до 4 mg дневно. Терапијата при овие индикации трае до 3 месеци.

Постари пациенти

Шизофренија, манија, хипоманија и други психотични нарушувања: 2,5 mg до 10 mg дневно, поделено во 2 до 3 дози.

Анксиозност и други непсихотични бихејвиорални нарушувања: кај повеќето постари пациенти, доволни се ниски дози (од 1 mg до 2,5 mg дневно).

Агитација и емоционални нарушувања во постара возраст: 1 mg до 2,5 mg дневно.

По правило, секој третман се започнува со ниски дози кои потоа постепено се зголемуваат.

Модитенот може да се зема независно од храната.

Деца и адолесценти до 18 годишна возраст

Не се препорачува употреба на флуфеназин поради недостаток на податоци за безбедноста и ефикасноста.

Употреба кај пациенти со бубрежни нарушувања

Кај пациентите со блага до умерена бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс > 0,5 ml/s), треба да се употребуваат пониски дози (2,5 mg до 5 mg).

Употреба кај пациенти со хепатални нарушувања

Не се препорачува употреба на флуфеназин кај пациенти со хепатална инсуфициенција или заболувања на црниот дроб.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на некој од еципиенсите или пак на други фенотиазини.

Докажано или суспектно субкортикално оштетување на мозокот.

Тешки нарушувања на свеста, тешка церебрална атеросклероза, феохромоцитом, тешка бубрежна, хепатална или срцева слабост.

Акутна интоксикација со депресори на ЦНС (алкохол, антидепресиви, антипсихотици, седативи, анксиолитици, хипнотици и наркотици).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Модитенот не е ефикасен во третманот на бихејвиорални нарушувања кај ментално ретардирани пациенти.

Зголемен морталитет кај постари лица со деменција

Податоците од две големи опсервациски студии покажаа дека кај постарите лица со деменција третирани со антипсихотици постои малку зголемен ризик за смртност во споредба со оние кои не се на терапија. Податоците не се доволни за цврсто да се утврди точната големина на ризик и причината за зголемениот ризик не е позната.



Модитен депо не е регистриран за терапија на бихејвиорални нарушувања поврзани со деменција.

Потребна е голема претпазливост при давање на лекот кај пациенти со епилепсија затоа што може да го намали прагот за конвулзии и да ги потенцира конвулзиите или да предизвика генерализиран епилептичен напад.

Кардиоваскуларни дејства

Потребна е претпазливост при употреба на флуфеназин кај пациенти со кардиоваскуларни заболувања или фамилијарна историја на пролонгација на QT интервалот.

Потребна е претпазливост при давање на флуфеназин кај пациенти со кардиоваскуларни заболувања (срцева слабост, миокардна исхемична болест, опасни нарушувања на срцевиот ритам) затоа што може да предизвика пад на крвниот притисок. Доколку крвниот притисок е многу низок, не смее да се употребува адреналин.

Тромбоемболизам

При употреба на антипсихотици беа забележани случаи на венски тромбоемболизам (VTE). Пациентите кои се третирани со антипсихотици често имаат стекнати ризик фактори за VTE, затоа треба да се идентификуваат сите можни ризик фактори за VTE пред и за време на терапијата со Модитен и да се превземат превентивни мерки.

Кај пациентите со закажана операција кои примаат флуфеназин постои ризик за хипотензивни реакции, па затоа потребна е пониска доза на анестетици или депресори на ЦНС.

Не се препорачува употреба на флуфеназин кај пациенти со крвни дискразии или хепатални нарушувања или кај пациенти кои примаат лекови кои предизвикуваат слични нарушувања затоа што може да се појави холестатски иктерус или комбиниран холестатски-хепатоцелуларен иктерус. Иктерус вообичаено се развива за време на првите две до четири недели од терапијата и не е неопходно зависен од дозата или поврзан со времетраењето на терапијата.

Потребна е претпазливост кај пациенти со историја на тумори на градите (иако студиите не докажаа некаква поврзаност помеѓу зголемената секреција на пролактин и туморите на градите за време на терапијата со фенотиазини).

Потребна е претпазливост при препишување на флуфеназин кај пациенти со бубрежна слабост.

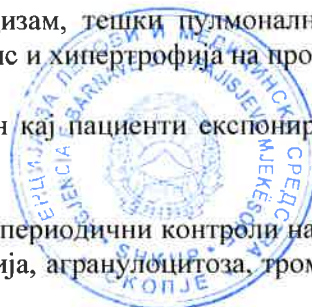
На постарите и ослабнати пациенти треба да им се даваат најниските ефикасни дози на флуфеназин затоа што кај овие пациенти почесто може да се појават несакани дејства.

Како што е случај со сите фенотиазини, така и со употреба на флуфеназин може да дојде до развој на “тивка” пневмонија.

Исто така, потребна е претпазливост при хипотироидизам, тешки пулмонални заболувања, паркинсонизам, глауком од тесен агол, мијастенија гравис и хипертрофија на простатата.

Потребна е претпазливост при употреба на флуфеназин кај пациенти експонирани на високи температури или органофосфорни инсектициди.

За време на терапијата со флуфеназин се препорачуваат периодични контроли на крвната слика затоа што беа пријавени изолирани случаи на леукопенија, агранулоцитоза, тромбоцитопенија, еозинофилија и панцитопенија.



Кај пациентите третирани со антипсихотици, вклучувајќи го и флуфеназин, може да се појави тардивна дискинезија. Затоа, кај пациентите кај кои е потребна хронична терапија треба да се употребуваат најниските ефикасни дози и треба редовно да се проценува потребата за продолжување на терапијата. Доколку се појават знаци на тардивна дискинезија, терапијата треба да се прекине.

Како што е случај и со другите антипсихотици, флуфеназинот беше поврзан со појава на невролептичен малиген синдром. Ова е редок идиосинкратски одговор кој се карактеризира со хипертермија, мускулна ригидност, акинезија, намалување на крвниот притисок, ступор и кома. Хипертермијата често е ран знак за појава на овој синдром. Терапијата со антипсихотик треба веднаш да се прекине и да се превземе соодветна супортивна терапија и внимателно следење.

За време на терапијата со флуфеназин, треба да се избегнува истовремена употреба на други антипсихотици.

Доколку за време на терапијата со Модитен се употребува антипаркинсоник и терапијата одеднаш се прекине, антипаркинсоникот треба да се употребува уште неколку дена.

Посебни информации за некои од екципиентите

Модитен содржи лактоза и сахароза. Пациентите со ретки наследни нарушувања како што се интолеранција на фруктоза или галактоза, Ларп лактаза дефициенција, глукозно-галактозна малапсорпција или дефициенција на сахараза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

Модитен обложените таблети од 2,5 mg содржат и тартразин (E102), кој може да предизвика алергиски реакции.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Доколку се земе истовремено со алкохол, антихистаминици, антидепресиви, други антипсихотици, седативи, хипнотици или наркотици, флуфеназинот може да ги зголеми инхибиторните дејства врз ЦНС.

Барбитуратите, небарбитуратните хипнотици, карбамазепин, грисеофулвин, фенилбутазон и рифампицин го зголемуваат метаболизмот на фенотиазините, додека парацетамол, хлорамфеникол, дисулфирам, MAO-и, трицикличните антидепресиви, ССРИ антидепресивите и пероралните контрацептиви го инхибираат.

Фенотиазините може да го зголемат нивото на глукоза во крвта затоа што имаат влијание врз метаболизмот на јаглехидратите. Затоа, кај пациенти со дијабет потребни се прилагодувања на дозирањето на антидијабетичните лекови.

Модитен го антагонизира дејството на адреналинот и другите симпатомиметици и го намалува дејството на алфа-адренергичните блокатори во намалувањето на крвниот притисок.

Поради блокадата на допаминските рецептори, го намалува антипаркинсоничното дејство на леводопа.

Модитен може да го намали прагот на конвулзии, па затоа неопходни се прилагодувања на дозирањето на истовремено администрираните антиепилептични лекови.

Кога се употребува заедно со антикоагуланси, Модитен може да го потенцира нивното дејство, па затоа се препорачуваат повремени контроли на протромбинското време.

Модитенот ретко предизвикува тешка хипотензија. Во таков случај, мора веднаш да се администрира норадреналин по пат на интравенска инјекција. Адреналин не смее да се употребува затоа што кога се употребува заедно со фенотиазини го намалува крвниот притисок



наместо да го зголеми. Ова треба да се има во предвид особено за време на операција и анестезија.

За време на терапијата со флуфеназин, треба да се избегнува истовремена употреба на лекови кои го продолжуваат QT интервалот, како и лекови кои предизвикуваат електролитен дисбаланс.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Не може да се исклучи постоење на ризик. Лекот треба да се администрира само кога користа за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Новороденчињата изложени на антипсихотици (вклучувајќи го и Модитен) за време на третото тромесечје од бременоста имаат ризик за несакани реакции вклучувајќи екстрапирамедални симптоми и/или симптоми на повлекување од терапија кои може да имаат различна тежина и времетраење по породувањето. Постојат извештаи за појава на агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, поспаност, респираторен дистрес или нарушено хранење. Како последица на тоа, новороденчињата треба внимателно да се следат.

Доење

Флуфеназин се излучува во мајчиното млеко, па затоа мајките не треба да дојат за време на терапијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Пациентите треба да се предупредат дека овој лек може да има силно влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Способноста за возење ја проценува лекарот врз основа на постоечкото заболување и дејствата од терапијата.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со флуфеназин се класифицирани во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Честота на несакани дејства наведени по поединечни системи на органи:

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем					леукопенија ¹ , агранулоцитоза ¹ , тромбоцитопенија ¹ , еозинофилија ¹ , панцитопенија ¹
Нарушувања на имунолошки				астма, ларингеален едем и	

от систем				ангиоедем	
Нарушувања на ендокриниот систем		гинекомастија, абнормална лактација, нарушувања на либидото со импотенција, менструални неправилности, лажно позитивен тест за бременост			
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		зголемен апетит, зголемување на тежината			
Психијатриски нарушувања			поспаност, летаргија		немир, агитација или бизарни соничта, депресивни состојби, зголемена суицидална тенденција
Нарушувања на нервниот систем	екстрапирамидални нарушувања (псевдопаркинсонизам, дистонија, акатизија, окулогирични кризи, опистотонус, хиперрефлексија), тардивна дискинезија ² (неволни движења на јазикот, лицето, устата, усните, телото и екстремитетите)	главоболка	невролептичен малиген синдром ³ со хипертермија, мускулна ригидност, акинезија, намален крвен притисок, ступор и кома		
Нарушувања на очите		заматен вид, глауком	замагленост на леќите или корнеата		
Кардијални нарушувања		тахикардија	продолжен QT интервал и T бран, вентрикулар	аритмија, фибрилација	затајување на срцевата работа, Torsades de pointes

			-ни аритмии (вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација)		
Васкуларни нарушувања		блага хипертензија, флукутации во крвниот притисок			венски тромбоемболизам, вклучувајќи случаи на пулмонален емболизам и случаи на длабока венска тромбоза
Респира-торни, торакални и медија-стинални нарушувања		назална конгестија			
Гастроинтес-тинални нарушувања		гадење, губиток на апетитот, саливација, сува уста, опстипација, паралитичен илеус			
Хепато-билијарни нарушувања			холестатска жолтица		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		потење	пигментација на кожата, фотосензитивност, алергиски дерматитис, уртикарија, себореа, еритем, егзем, ексфолијативен дерматитис		
Ренални и уринарни нарушувања		полиурија, парализа на мочниот меур	ноктурална енуреза, уринарна инконтиненција		
Бременост, период по породување и перинатал-					синдром на повлекување од терапија кај новороденчето

ни состојби					(погледнете во точка 4.6)
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите			пријапизам, нарушена ејакулација		

¹За време на терапијата со флуфеназин, се препорачуваат периодични контроли на крвната слика (погледнете и во точка 4.4).

²Како што е случај и со другите антипсихотици, при долготрајна терапија со флуфеназин често доаѓа до појава на тардивна дискинезија (погледнете и во точка 4.4). Овој синдром се карактеризира со ритмични неволни движења на јазикот, лицето, устата, усните, телото и екстремитетите. Појавата на тардивна дискинезија е почеста кај постари пациенти, претежно жени, ако земаат високи дози. Терапијата треба да се прекине. Антипаркинсонците не се ефикасни кај тардивна дискинезија.

³Невролептичен малиген синдром беше поврзан со терапија со антипсихотици, вклучувајќи го и флуфеназинот (погледнете и во точка 4.4). Во таков случај, терапијата со Модитен треба да се прекине и да се превземат соодветни мерки.

Други несакани дејства

Неколку ненадејни, неочекувани и необјаснети смртни случаи беа забележани кај хоспитализирани пациенти кои примале фенотиазини.

Доколку се појават тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

4.9 Предозирање

Предозирањето или интоксикацијата може да резултира со појава на тешки екстрапирамидални нарушувања, тешка хипотензија, миоза, хипотермија, ретенција на урина, електрокардиографски промени и нарушувања на срцевиот ритам слични со оние забележани при предозирање со кинидин, седација и нарушувања на свеста кои може да доведат до губење на свеста со арефлексија, спазми и кома. Не постои специфичен антидот. Третманот е симптоматски. Потребно е внимателно следење на пациентот. Натриум бикарбонатот и магнезиум сулфатот се ефикасни при аритмии. Екстрапирамидалните нарушувања се третираат со антипаркинсонци. При тешка хипотензија, може да се администрира само норадреналин затоа што адреналинот дополнително ќе го намали крвниот притисок.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: фенотиазини со пиперазинска структура, АТС код: N05AB02.

Флуфеназинот е високо потентен фенотиазински антипсихотик кој и припаѓа на групата на класични антипсихотици. Шизофренијата е поврзана со прекумерна осетливост на допаминските рецептори. Флуфеназинот ги блокира церебралните допамински D₂ и D₁ рецептори во поголем степен во споредба со другите типични антипсихотици. Како што е случај и со другите антипсихотици, но во помал степен, флуфеназинот ги блокира и серотонинските 5HT₂ и 5HT₁ рецептори, адренергичните алфа-1 рецептори, хистаминските H₁ рецептори и холинергичните мускарински рецептори, па затоа антихолинергичните и

седативните дејства се изразени во помал степен во споредба со некои други класични антипсихотици. Блокадата на допаминските рецептори настанува во сите три допамински системи, нигростријаталниот, мезолимбичниот и тубероинфундибуларниот систем, па затоа дополнително на клиничката ефикасност можни се и различни несакани дејства особено екстрапирамидални реакции и зголемена секреција на пролактин.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција и дистрибуција

По перорална администрација, флуфеназин хидрохлорид брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт, но апсорпцијата варира од пациент до пациент. Повеќе од 50% се метаболизира за време на метаболизам на прв преод (first-pass). Максимална концентрација во плазмата се постигнува за 3 часа. Просечна терапевтска концентрација на флуфеназин во плазмата е помеѓу 1 ng/ml и 4 ng/ml (според неколку извештаи) и несакани дејства беа забележани при концентрација од 2,7 ng/ml. Повеќе од 90% се врзува со плазма протеините. Биолошкиот полу-живот во плазмата изнесува $16,4 \pm 13,3$ часа и е еднаков по перорална и парентерална администрација.

Метаболизам и елиминација

Флуфеназинот се метаболизира во црниот дроб. 60% од пероралната доза се излачува во фецесот за 7 дена и 20% во урината.

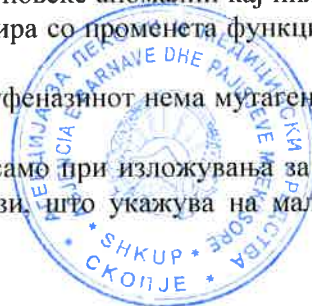
5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Студиите за акутна токсичност кај различни животински видови покажаа висока токсичност на флуфеназин. Пероралните LD₅₀ вредности кај глвци беа 220 mg/kg. Таргеторган за токсичното дејство е централниот нервен систем. Долготрајната администрација (до 1 година) на флуфеназин кај стаорци во дози од 1 mg/kg дневно или повеќе предизвика бихејвиорални промени кои се манифестираат како промени во реактивноста на централниот нервен систем.

Во студиите за испитување на репродукцијата, не беа пронајдени промени врз ембрионите на стаорците кои примаат флуфеназин хидрохлорид во доза од 100 mg/kg дневно или флуфеназин деканоат од 25 mg/kg дневно. Супстанцијата не се покажа како тератогена кај стаорци и зајаци, но беа рапортирани расцеп на устата кај глвците и повеќе аномалии кај пилешките ембриони. Флуфеназин го инхибира калмодулинот што резултира со промената функција на спермата кај лабораториските животни.

Во предклиничките студии, беше утврдено дека флуфеназинот нема мутагено или канцерогено дејство.

Дејства при неклиничките студии беа забележани само при изложувања за кои се смета дека доволно ги надминуваат максималните хумани дози, што укажува на мала релевантност за клиничката употреба.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на еципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
пчекарен скроб
повидон
талк
магнезиум стеарат

Обвивка на таблетата:

сахароза

акација

талк

фармацевтски восоци (пчелин восок, карнауба восок, шелак)

еритрозин (E127) – само во таблетите од 1 mg

тартразин (E102) – само во таблетите од 2,5 mg

титаниум диоксид (E171) – само во таблетите од 5 mg

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

4 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Шишенце (стакло, Ph. Eur. Тип III), пластично капаче, памук: 25 обложени таблети од 1 mg, во кутија.

Шишенце (стакло, Ph. Eur. Тип III), пластично капаче, памук: 100 обложени таблети од 2,5 mg, во кутија.

Шишенце (стакло, Ph. Eur. Тип III), пластично капаче, памук: 100 обложени таблети од 5 mg, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Модитен обложени таблети од 1 mg: 15-6673/14

Модитен обложени таблети од 2,5 mg: 15-6674/14

Модитен обложени таблети од 5 mg: 15-6675/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 29.12.1995

Датум на последната обнова: 17.02.2015



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

17.02.2015