

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ **MODITEN DEPO** 25 mg/ml otopina za injekciju  
*flufenazin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Moditen depo 25 mg/ml otopina za injekciju: 1 ml otopine za injekciju sadrži 25 mg flufenazin dekanooata, što odgovara 18,48 mg flufenazina.  
(INN: flufenazin)

Pomoćne supstance: benzilni alkohol (12 mg/ml), rafinirano sezamovo ulje.  
1 ml otopine za injekciju (jedna ampula) sadrži 12 mg benzilnog alkohola i 881 mg rafiniranog sezamovog ulja.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.  
Otopina za injekciju je bistra, uljna otopina, žućkaste boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Terapija održavanja i sprečavanje ponavljanja shizofrenije i drugih psihoza.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Ljekar mora odrediti najadekvatniju količinu lijeka i učestalost davanja za svakog bolesnika posebno.

Uobičajena početna doza je 12,5 mg do 25 mg lijeka Moditena depo. Daljnje doze i vremenski razmak između njih određuje se za svakog bolesnika posebno. Uobičajeno između injekcija prođe od 15 do 35 dana. Ako su potrebne doze veće od 50 mg, postepeno ih povećavamo po 12,5 mg. Jednokratna doza ne smije premašiti 100 mg.

Bolesnici koji još nisu dobivali fenotiazine moraju započeti liječenje injekcijama s kratkotrajnim djelovanjem ili obloženim tabletama lijeka Moditena. Tek kad ustanovimo da lijek Moditen dobro podnose, mogu prijeći na lijek Moditen depo. Započinjemo injekcijom 12,5 mg intramuskularno. Ako nema težih nuspojava, nastavljamo kroz 5 do 10 dana dozom 25 mg. Dozu zatim prilagođavamo pojedinačnom bolesniku.

Ako bolesnik već uzima fenotiazine, možemo ih nadomjestiti lijekom Moditenom depo bez prethodnog liječenja injekcijama s kratkotrajnim djelovanjem ili obloženim tabletama lijeka Moditena.

I ovog puta započinjemo dozom 12,5 mg intramuskularno kako bismo ispitali kako bolesnik podnosi Moditen depo, zatim dozu prilagođavamo toku bolesti.

##### **Stariji bolesnici**

Za starije bolesnike obično su dovoljne manje doze, a to je od 1/3 do 1/4 doze za mlađe odrasle pacijente.

## ***Pedijatrijska populacija***

### **Djeca i adolescenti od 12 do 18 godina**

Lijek Moditen ne preporučujemo zbog manjka podataka o neškodljivosti i djelotvornosti.

### **Djeca mlađa od 12 godina**

Zbog manjka podataka o neškodljivosti i djelotvornosti, lijek Moditen depo je kontraindicirana upotrebu kod djece mlađe od 12 godina (pogledajte tačku 4.3).

### **Upotreba kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije**

Kod bolesnika s blagim do umjerenim bubrežnim zatajivanjem (klirens kreatinina > 0,5 ml/s) upotrebljavamo manje doze (od 3,125 mg do 6,25 mg).

### **Upotreba kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre**

Flufenazin ne dajemo bolesnicima s narušenim funkcijama ili bolestima jetre (pogledajte tačku 4.3).

Ako ljekar ustanovi da je za bolesnika premala doza lijeka Moditena depo, može je dopuniti obloženim tabletama lijeka Moditena.

Za upute o miješanju lijeka s drugim otopinama za injekcije vidjeti dio 6.6.

### **Način primjene**

Injekciju moramo dati duboko intramuskularno. Lijek nije namijenjen za intravensku primjenu. Injekcijska igla i brizgalica moraju biti suhe.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na ljekovitu aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu, navedeno u tački 6.1, odnosno na druge fenotiazine. Supkortikalna moždana oštećenja ili sumnja na njih. Teški poremećaji svijesti, teška cerebralna ateroskleroza, feokromocitom, teško bubrežno, jetreno ili srčano popuštanje. Akutna trovanja inhibitorima centralnog nervnog sistema (alkohol, antidepresivi, antipsihotici, sedativi, anksiolitici, hipnotici i narkotici).

Djeca u dobi do 12 godina.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Lijek Moditen depo nije namijenjen za liječenje nepsihotičnih poremećaja ili za kratkotrajnu primjenu (manje od 3 mjeseca).

Lijek Moditen depo nije djelotvoran u liječenju poremećaja ponašanja kod psihički manje razvijenih bolesnika.

### ***Povećan mortalitet kod starijih bolesnika s demencijom***

Podaci iz dvije opservacijske studije pokazali su da je kod starijih bolesnika s demencijom koji se liječe antipsihoticima nešto povećan rizik od smrti, u komparaciji s onima koji se ne liječe. Nema dovoljno podataka da bi se točno mogla procijeniti veličina rizika, a isto tako nije poznat uzrok za povećani rizik. Lijek Moditen depo nije registriran za liječenje poremećaja ponašanja, povezanih s demencijom.

Lijek dajemo veoma oprezno bolesnicima s epilepsijom jer može sniziti prag za konvulzije i pojačati ih ili uzrokovati generalizirani epileptički napadaj.

### ***Učinci na srce i krvne žile***

Flufenazin treba davati s oprezom bolesnicima s kardiovaskularnom bolešću ili produženim QT-intervalom u porodičnoj anamnezi.

Bolesnicima s kardiovaskularnim bolestima (srčano popuštanje, ishemična bolest srca, opasni poremećaji srčanog ritma), flufenazin dajemo oprezno jer može uzrokovati snižavanje krvnog pritiska. Kod velikog sniženja krvnog pritiska ne smijemo upotrebljavati adrenalin.

### *Tromboembolije*

Kod primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE - venous thromboembolism). Budući da pacijenti liječeni antipsihoticima često imaju faktore rizika pojave VTE, svi mogući faktori rizika za VTE trebaju se identificirati prije i tokom liječenja s flufenazinom, te je potrebno poduzeti preventivne mjere.

Oprezno ga propisujemo bolesnicima sa zatajivanjem bubrega.

Starijim i slabijim bolesnicima dajemo ga u najmanjim, još djelotvornim dozama jer su kod njih moguće češće nuspojave.

Također je potreban oprez kod hipertiroidizma, teških plućnih bolesti, parkinsonizma, glaukoma uskog kuta, miastenije gravis i hipertrofije prostate.

Flufenazin dajemo oprezno bolesnicima koji su izloženi visokim temperaturama ili organofosfornim insekticidima.

Budući da kod bolesnika koji imaju planirane hirurške zahvate i primaju flufenazin postoji opasnost hipotenzivnih reakcija, potrebna je manja količina anestetika ili inhibitora centralnog nervnog sistema.

Zbog mogućnosti pojave holestatskog ikterusa ili miješanog holestatsko-hepatocelularnog ikterusa, flufenazin ne dajemo bolesnicima s krvnim diskrazijama ili oštećenjima jetrene funkcije ili onima koji primaju lijekove koji također uzrokuju slična narušavanja funkcije. Ikterus obično nastaje u toku prve dvije do četiri sedmice liječenja i nije nužno povezan s veličinom doza ili trajanjem liječenja.

Oprez je potreban kod bolesnika s anamnezom tumora dojki (iako istraživanja nisu potvrdila vezu između povećanog izlučivanja prolaktina i tumora dojki kod liječenja fenotiazinima).

Kao kod svih fenotiazina i kod flufenazina se može razviti "tiha" upala pluća.

Tokom liječenja flufenazinom preporučujemo povremenu kontrolu krvne slike. Opisuju, naime, pojedine slučajeve leukopenije, agranulocitoze, trombocitopenije, eozinofilije i pancitopenije.

Budući da se u liječenju antipsihoticima, također flufenazinom, mogu pojaviti tardivne diskinezije, bolesnicima koji trebaju hronično liječenje dajemo najmanje, još djelotvorne doze te redovito procjenjujemo potrebu za daljnjim liječenjem. Ako se pojave znakovi tardivnih diskinezija, liječenje moramo prekinuti.

Kao i druge antipsihotične lijekove, flufenazin također povezuju s pojavom neuroleptičkog malignog sindroma. Radi se o rijetkoj reakciji preosjetljivosti za koju su karakteristični hipertermija, mišićna rigidnost, akinezija, snižavanje krvnog pritiska, stupor i koma. Hipertermija je često rani znak tog sindroma. Antipsihotično liječenje moramo odmah prekinuti i uvesti odgovarajuće suportivno liječenje te brižan nadzor.

Ako se pojave ekstrapiramidni poremećaji, dajemo antiparkinsonike.

Ako bolesnik tokom liječenja sa flufenazinom dobiva antiparkinsonik, kod naglog prekida uzimanja flufenazina, propisani antiparkinsonik mora uzimati još nekoliko sedmica.

### **Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka**

Ovaj lijek sadrži 12 mg benzilnog alkohola u 1 ml, što odgovara 0,16 mg/kg (za prosječnu tjelesnu težinu od 75 kg). Benzilni alkohol može izazvati alergijske reakcije. Zbog moguće akumulacije i toksičnosti (metaboličke acidoze), velike količine treba uzimati s oprezom i samo ako je to nužno, osobito kod osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

Ulje sezama rijetko može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Flufenazin može kod istovremenog pijenja alkohola ili uzimanja antihistaminika, antidepresiva, drugih antipsihotika, sedativa, hipnotika ili narkotika povećati inhibitorne učinke na centralni nervni sistem.

Barbiturati, nebarbiturni hipnotici, karbamazepin, grizeofulvin, fenilbutazon i rifampicin ubrzavaju metabolizam fenotiazina, dok ga paracetamol, hloramfenikol, disulfiram, MAOI, triciklički antidepresivi, SSRI antidepresivi i peroralni kontraceptivi inhibiraju.

Budući da fenotiazini mogu povećati razinu glukoze u krvi jer utiču na metabolizam ugljičnih hidrata, kod bolesnika sa šećernom bolesti moramo prilagoditi doze antidijabetičkih lijekova.

Flufenazin antagonizira djelovanje adrenalina i drugih simpatikomimetika te smanjuje učinke alfa-adrenergičkih blokatora kod snižavanja krvnog pritiska.

Zbog blokade dopaminskih receptora smanjuje antiparkinsonske učinke levodope.

Budući da flufenazin može sniziti prag za konvulzije, potrebno je prilagoditi doze antiepileptičkih lijekova kod istovremenog liječenja njima.

Kod istovremenog liječenja antikoagulansima, lijek Moditen depo može povećati njihovo djelovanje i zato preporučujemo povremeno nadziranje protrombinskog vremena.

Flufenazin samo rijetko uzrokuje jaču hipotenziju. U takvim slučajevima moramo odmah intravenozno ubrizgati noradrenalin. Adrenalin ne smijemo davati istovremeno s fenotiazinima jer u tom slučaju adrenalin ne povišuje krvni pritisak, nego ga snižuje. Na to moramo osobito paziti kod operacija i anestezije.

Tokom liječenja flufenazinom treba izbjegavati istovremenu primjenu lijekova koji produžavaju QT-interval kao i lijekova koji uzrokuju neravnotežu elektrolita.

#### 4.6 Trudnoća i dojenje

##### *Trudnoća*

Rizik nije moguće isključiti. Trudnicama dajemo lijek samo ako je korist za njih veća od rizika za plod.

Kod novorođenčadi koja su tokom trećeg tromjesečja trudnoće bila izložena antipsihoticima (uključujući Moditen depo), postoji rizik pojave nuspojava koje uključuju ekstrapiramidalne i/ili simptome ustezanja, koji mogu varirati ovisno o težini i trajanju, nakon rođenja. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Prema tome, takvu novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati.

##### *Dojenje*

Budući da se flufenazin izlučuje mlijekom, za vrijeme liječenja dojilje neka ne doje.

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rad na mašinama

▲ *Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).*

Lijek snažno utiče na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama, na šta treba upozoriti bolesnike. Sposobnost za vožnju ocjenjuje ljekar imajući u vidu osnovnu bolest i učinke liječenja.

#### 4.8 Nuspojave

Nuspojave do kojih može doći tokom liječenja flufenazinom razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ( $\geq 1/10$ ),
  - česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
  - povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
  - rijetke ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ),
  - veoma rijetke ( $< 1/10.000$ ),
  - nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).
- U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene po padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava po pojedinim organskim sistemima:

|                                          | Često                                                                                                                                                                                                                   | Manje često                                                                                                                           | Rijetko                                                                                                                          | Vrlo rijetko                     | Nepoznato                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i> |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                       |                                                                                                                                  |                                  | leukopenija <sup>1</sup> , agranulocitoza <sup>1</sup> , trombocitopenija <sup>1</sup> , eozinofilija <sup>1</sup> , pancitopenija <sup>1</sup> |
| <i>Poremećaji imunološkog sistema</i>    |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                       |                                                                                                                                  | astma, edem larinksa i angioedem |                                                                                                                                                 |
| <i>Poremećaji endokrinog sistema</i>     |                                                                                                                                                                                                                         | ginekomastija, nenormalna laktacija, poremećaji libida s impotencijom, menstrualne nepravilnosti, lažno pozitivni testovi na trudnoću |                                                                                                                                  |                                  |                                                                                                                                                 |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> |                                                                                                                                                                                                                         | povećan apetit, povećana tjelesna masa                                                                                                |                                                                                                                                  |                                  |                                                                                                                                                 |
| <i>Psijhijatrijski poremećaji</i>        |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                       | pospanost, letargija                                                                                                             |                                  | uznemirenost, agitacija i bizarni snovi, depresivno stanje, povećana sklonost suicidu                                                           |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>        | ekstrapiramidni poremećaji (pseudo-parkinsonizam, distonija, akatizija, okulogirne krize, opistotonus, hiperrefleksija), tardivna diskinezija <sup>2</sup> (neželjeni pokreti jezika, lica, usta, usana, trupa i udova) | glavobolja                                                                                                                            | neuroleptički maligni sindrom <sup>3</sup> s hipertermijom, mišićna rigidnost, akinezija, smanjeni krvni pritisak, stupor i koma |                                  |                                                                                                                                                 |
| <i>Poremećaji oka</i>                    |                                                                                                                                                                                                                         | zamagljen vid, glaukom                                                                                                                | zamućenje leće i rožnice                                                                                                         |                                  |                                                                                                                                                 |
| <i>Srčani poremećaji</i>                 |                                                                                                                                                                                                                         | tahikardija                                                                                                                           | produženi QT-interval i T-val, ventrikularna aritmija (ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)                     | aritmija, fibrilacija            | srčani arrest, Torsades de pointes                                                                                                              |

|                                                            |  |                                                                                 |                                                                                                                           |  |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Vaskularni poremećaji</i>                               |  | blaga hipertenzija, kolebanje krvnog pritiska                                   |                                                                                                                           |  | venska tromboembolija, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> |  | kongestija nosa                                                                 |                                                                                                                           |  |                                                                                                 |
| <i>Gastro-intestinalni poremećaji</i>                      |  | mučnina, gubitak apetita, salivacija, suha usta, opstipacija, paralitički ileus |                                                                                                                           |  |                                                                                                 |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i>                          |  |                                                                                 | holestatska žutica                                                                                                        |  |                                                                                                 |
| <i>Poremećaji kože i supkutane tkiva</i>                   |  | znojenje                                                                        | pigmentacija kože, fotosenzitivnost, alergijski dermatitis, urtikarija, seboreja, eritem, ekcem, ekfolijativni dermatitis |  |                                                                                                 |
| <i>Poremećaji bubrega i urinarnog trakta</i>               |  | poliurija, paraliza mokraćnog mjehura                                           | noćna enureza, urinarna inkontinencija                                                                                    |  |                                                                                                 |
| <i>Trudnoća, puerperij i perinatalna stanja</i>            |  |                                                                                 |                                                                                                                           |  | neonatalni apstinencijski sindrom (vidjeti dio 4.6)                                             |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>           |  |                                                                                 | prijapizam, poremećaji ejakulacije                                                                                        |  |                                                                                                 |

<sup>1</sup>Tokom liječenja flufenazinom preporučujemo povremenu kontrolu krvne slike (pogledajte i poglavlje 4.4).

<sup>2</sup>Kao kod svih antipsihotika, često se kod dugotrajnog liječenja pojavljuju tardivne diskinezije (pogledajte i poglavlje 4.4). Za taj sindrom karakteristični su ritmički nehotični trzaji jezika, lica, usta, usana, trupa i ekstremiteta. Tardivne diskinezije češće su kod starijih osoba, prije svega žena, ako uzimaju velike doze. S liječenjem treba prestati. Antiparkinsonici nisu djelotvorni kod tardivnih diskinezija.

<sup>3</sup>Pojavu neuroleptičkog malignog sindroma povezuju s antipsihotičnim liječenjem, uključujući flufenazin (pogledajte i poglavlje 4.4). U takvom slučaju liječenje Moditenom moramo prekinuti i uvesti odgovarajuće zdravstvene mjere.

#### **Druge nuspojave**

Izvještavaju o nekoliko slučajeva naglih, neočekivanih ili nerazjašnjenih smrti kod hospitaliziranih bolesnika koji su primali fenotijazine.

Ako dođe do jakih nuspojava, liječenje treba prekinuti.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Zbog prevelikog doziranja ili otrovanja mogu se pojaviti teži ekstrapiramidni poremećaji, veliko snižavanje krvnog pritiska, mioza, hipotermija, retencija urina, elektrokardiografske promjene i poremećaji srčanog ritma slični onima kao kod prevelikog doziranja kinidina, sedacija i poremećaji svijesti koji mogu prijeći u stanje nesvijesti s arefleksijom, grčevima i komom. Specifičnog antidota nema. Liječenje je simptomatsko. Bolesnika brižno nadziremo. Kod aritmija su djelotvorni natrij bikarbonat i magnezij sulfat. Ekstrapiramidne poremećaje liječimo antiparkinsonicima. Kod prevelikog snižavanja krvnog pritiska, bolesniku smijemo dati samo noradrenalin, jer bi adrenalin, naime, dodatno snizio krvni pritisak.

### **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

#### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska skupina: fenotijazini s piperazinovom strukturom, ATC šifra: N05AB02.

**Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci** Flufenazin je visokopotentan fenotijazinski antipsihotik koji spada u skupinu klasičnih antipsihotika. Shizofrenija je povezana s prevelikom osjetljivosti dopaminskih receptora. Flufenazin u većoj mjeri od drugih tipičnih antipsihotika blokira moždane dopaminske receptore  $D_2$  i  $D_1$ . Kao drugi antipsihotici, iako u manjoj mjeri, blokira i serotoninske receptore  $5HT_2$  i  $5HT_1$ , adrenergičke alfa-1 receptore, histaminske  $H_1$ -receptore i holinergičke muskarinske receptore, pa su zato antiholinergični i sedativni učinci izraženi u manjoj mjeri nego kod nekih drugih klasičnih antipsihotika. Blokada dopaminskih receptora vrši se u sva tri dopaminska sistema, nigrostrijatalnom, mezolimbickom i tuberoinfundibularnom, što uz kliničku djelotvornost znači i različite nuspojave, prije svega ekstrapiramidne i povećano izlučivanje prolaktina.

Lijek Moditen depo je intramuskularni fenotijazinski preparat u depo obliku. Osnovna svojstva su jednaka kao kod lijeka Moditena (flufenazin hlorida), razlika je samo u trajanju djelovanja.

Značajna prednost lijeka Moditena depo jest da je bolesnik pouzdano liječen. Naročito je to važno kod ambulantnog liječenja, jer psihotični bolesnici puno puta ne uzimaju lijekove redovito ili ih čak odbijaju.

#### **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

##### **Apsorpcija i raspodjela**

Lijek Moditen depo sadržava ljekovitu aktivnu supstancu flufenazin dekanat, ester flufenazina i dekanoične kiseline. Osnovna karakteristika flufenazin dekanata je postepena hidroliza i oslobađanje aktivnog flufenazina koji prelazi u sistemski krvotok. Djelovanje nastupa u 24 do 72 sata.

### **Biotransformacija i izlučivanje**

Flufenazin dekanat se metabolizira u jetri. Izlučuje se stolicom i mokraćom.

Biološko poluvrijeme je od 7 do 10 dana, a nakon višekratnih injekcija poraste na 14,3 dana. Standardna injekcija lijeka Moditena depo djeluje kod psihotičnih bolesnika od 15 do 35 dana. Vrijeme potrebno za dostizanje ravnoteže iznosi od 4 do 6 sedmica.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Studije akutne toksičnosti na različitim životinjskim vrstama pokazale su veliku toksičnost flufenazina. Kod miševa su nakon peroralne aplikacije ustanovili LD<sub>50</sub> 220 mg/kg. Ciljni organ toksičnog djelovanja je centralni nervni sistem. Dugotrajno davanje (do jedne godine) flufenazina štakorima u dozama 1 mg/kg/dan ili više uzrokovalo je promjene ponašanja, koje su se pokazale kao promjene reaktivnosti centralnog nervnog sistema.

U istraživanjima reprodukcije nisu našli promjene na zamecima ženki štakora koje su primale flufenazin hlorid 100 mg/kg/dan ili flufenazin dekanat 25 mg/kg/dan. Supstancija nema teratogeno djelovanje kod štakora i kunića, kod miševa su opazili rascijepljeno nepce te kod pilećeg embrija brojne anomalije. Flufenazin uzrokuje inhibiciju kalmodulina, što ima za posljedicu promjene u funkciji spermija kod laboratorijskih životinja.

Pretkliničke studije nisu pokazale mutageno i kancerogeno djelovanje flufenazina. Pretkliničke učinke su opazili samo kod izloženosti koja je snažno premašivala najveću izloženost kod čovjeka, što ukazuje na malo značenje za kliničku primjenu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

benzilni alkohol

rafinirano sezamovo ulje

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Moditen otopina za injekciju nije kompatibilna s drugim otopinama za injekciju.

### **6.3 Rok trajanja**

18 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

Čuvajte u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od svjetla.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara**

Ampula (staklo Ph. Eur. tip I): 5 ampula po 1 ml otopine za injekciju, u kutiji.

### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Otopinu za injekciju ne smijemo miješati s drugim otopinama za injekciju.

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

## **7. PROIZVOĐAČ**

Krka-tovarna zdravil, d.d.,

Novo mesto, Šmarješka cesta 6,

8501 Novo mesto, Slovenija

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

Krka-tovarna zdravil, d.d.,

Novo mesto, Šmarješka cesta 6,

8501 Novo mesto, Slovenija

**NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo,  
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-1997/21 od 24.02.2022.