

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

#### ▲METOTEN

1 mg, obložena tableta  
flufenazin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*METOTEN, obložene tablete, 1 mg:*  
1 obložena tableta sadrži 1 mg flufenazin hidrochlorda.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktosa i saharoza.

Sve pomoćne supstance navedene su u dijelu 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

*METOTEN, obložene tablete, 1 mg:* Okrugle obložene tablete, ružičaste boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- METOTEN tablete se koriste u liječenju akutnih i hroničnih psihotičnih stanja uključujući shizofreniju i manične i hipomanične poremećaje.
- Umjerena i ozbiljna anksioznost.
- Agitacija praćena somatskim poremećajima ili anksiozno-depresivnim stanjima.
- Hiperkinetička stanja agitacije.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### *Odrasli*

##### *Shizofrenija, manija, hipomanija i druge psihoze*

Na početku se daje 2.5-10 mg dnevno podijeljeno u 2 ili 3 doze. Ako je potrebno dnevna doza se može povećati do 20 mg. Dnevne doze veće od 20 mg treba primjenjivati sa velikim oprezom.

##### *Anksioznost i drugi nepsihotični poremećaji ponašanja*

Preporučuje se od 1 do 2 mg dnevno. Doza se može postepeno povećavati na 4 mg dnevno. Za ove indikacije trajanje liječenja je do tri mjeseca.

##### Stariji

Stariji pacijenti mogu posebno biti podložni ekstrapiramidalnim reakcijama. Najmanje doze vjerovatno su dovoljne za starije pacijente.

Svako liječenje po pravilu se počinje manjom dozom koja se postepeno povećava.

METOTEN se može uzeti sa ili bez hrane.

##### *Pedijatrijska populacija*

METOTEN se ne preporučuje kod djece.

Napomena:

Doziranje se ne smje povećati bez pažljivog nadzora, a treba napomenuti da postoji širok raspon individualnih odgovora.

Odgovor na liječenje antipsihotičnim lijekovima može biti odložen. Ako se terapija lijekovima prekine, ponovna pojавa simptoma možda neće biti očigledna tokom nekoliko nedjelja ili mjeseci.

Način primjene:

Lijek se uzima oralnim putem.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu ili na fenotiazine. Subkortikalna oštećenja mozga ili sumnja na njih. Opasan poremećaj svijesti, ozbiljna cerebralna ateroskleroza, feohromocitom, ozbiljna insuficijencija bubrega, jetre i srca. Akutna intoksikacija inhibitorima centralnog nervnog sistema (alkohol, antidepresivi, antipsihotici, sedativi, anksiolitici, hipnotici i narkotici). Komatozna stanja. Ozbiljna depresivna stanja. Postojeća krvna diskrazija.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Posebnu pažnju treba obratiti kod primene leka u sljedećim stanjima:

- Pacijentima sa oboljenjem jetre
- Pacijentima sa oboljenjem bubrega
- Srčane aritmije, oboljenje srca
- Tireotoksikoza
- Teška respiratorna oboljenja
- Epilepsija, stanja koja predstavljaju predispoziciju za nastanak epilepsije (npr. prestanak konzumiranja alkohola ili oštećenje mozga)
- Parkinsonova bolest
- Pacijenti koji su pokazali preosjetljivost na druge fenotiazine
- Kod pacijenata koji u ličnoj ili porodičnoj anamnezi imaju glaukom uskog ugla
- Veoma toplo vrijeme
- Starije osobe, posebno ako su narušenog imunog sistema ili ako postoji rizik od hipotermije
- Hipotiroidizam
- Mijastenija gravis
- Hipertrofija prostate.

Pacijentima koji boluju od kardiovaskularnog oboljenja ili imaju takvu porodičnu anamnezu, treba provjeravati EKG i pratiti i korigovati balans elektrolita prije propisivanja terapije flufenazinom.

Zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE) sa antipsihotičnim lijekovima. Pošto kod pacijenata koji se liječe antipsihoticima često postoje stečeni faktori rizika za VTE, potrebno je prije i tokom liječenja flufenazinom identifikovati sve moguće faktore rizika i preduzeti odgovarajuće preventivne mjere.

Akutni simptomi/sindrom obustave lijeka, kao što su mučnina, povraćanje, preterano znojenje i nesanica, javljaju se nakon iznenadnog prestanka terapije antipsihoticima. Takođe se mogu ponovo javiti i psihotični simptomi, a opisana je i pojava nevoljnih pokreta (kao što su akatizija, distonija i diskinezija). Zbog toga se savjetuje postepeno ukidanje terapije.

Kod psihotičnih pacijenata koji uzimaju velike doze fenotiazina tokom hirurške intervencije treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije. Možda će biti neophodno da se smanji količina anestetika ili depresora centralnog nervnog sistema.

Flufenazin treba oprezno koristiti kod pacijenata koji su izloženi organofosfatnim insekticidima.

Neuroleptički lijekovi povećavaju koncentracije prolaktina, a kod glodara je poslije hronične primjene uočeno povećanje broja neoplazmi mlječnih žlezda. Međutim, dosadašnja istraživanja na ljudima nisu pokazala povezanost dugotrajne primjene ovih lijekova i pojave tumora dojke.

Kao i kod svih fenotiazina, ljekar treba da vodi računa o mogućoj pojavi asimptomatskog pneumonitisa kod pacijenata koji su na dugoročnoj terapiji flufenazinom.

### *Povećan mortalitet kod starijih pacijenata sa demencijom*

Podaci iz dvije velike neintervencijske kliničke studije pokazali su da kod starijih pacijenata sa demencijom koji se liječe antipsihoticima postoji blago povećan rizik mortaliteta u poređenju sa pacijentima koji nisu primali antipsihotike. Za tačnu procjenu rizika i uzroka povećanog rizika pojave mortaliteta nema dovoljno podataka.

Lijek METOTEN nije odobren za liječenje poremećaja ponašanja koji su povezani sa demencijom.

### *Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka*

METOTEN sadrži laktozu i saharozu. Pacijenti koji imaju rijetki nasljedni problem netolerancije fruktoze ili galaktoze, nedostatak Lapp laktaze, resorpcije glukoze/galaktaze ili nedostatka saharaze/izomaltaze ne bi trebalo da koriste ovaj lijek.

## **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Treba imati na umu mogućnost da fenotiazini mogu:

Povećati depresiju centralnog nervnog sistema koju izazivaju lijekovi kao što su alkohol, opšti anestetici, hipnotici, sedativi i jaki analgetici,

- Antagonizovati djelovanje adrenalina i drugih simpatomimetika i preokrenuti uticaj adrenergičkih blokatora kao što su gvanetidin i klonidin na sniženje krvnog pritiska,
- Smanjiti antiparkinsoničko djelovanje L-dope, dejstvo antikonvulziva, metabolizam tricikličnih antidepresiva, kontrolu dijabetesa,
- Povećati djelovanje antikoagulantnih lijekova i antidepresiva,
- Da reaguju uzajamno sa litijumom.

Antacidi mogu smanjiti resorpciju.

Antiholinergički efekti mogu se pojačati antiparkinsonicima i drugim antiholinegričkim lijekovima.

Fenotiazini mogu da pojačaju resorpciju kortikosterioda, digoksina i neuromuskularnih blokatora.

Enzim P450 2D6 metaboliše flufenazin koji je i inhibitor ovog enzima. Stoga se koncentracije u plazmi i efekti flufenazina mogu povećati i produžiti lijekovima koji su ili supstrati ili inhibitori ove P450 izoforme, što može dovesti do ozbiljne hipotenzije, srčane aritmije ili neželjenih dejstava na nivou CNS-a. U lijekove koji su supstrati ili inhibitori citohroma P450 2D6 spadaju antiaritmici, neki antidepresivi uključujući SSRI i triciklični antidepresivi, određeni antipsihotici, beta-blokatori, inhibitori proteaze, opijati, cimetidin i *ecstasy* (MDMA). Ova lista nije konačna.

Istovremena primjena barbiturata sa fenotiazinima može dovesti do smanjenih serumskih koncentracija oba lijeka i do pojačanja kliničkog odgovora u slučaju prekida liječenja jednim od ovih lijekova.

Efekat flufenazina na QT interval pojačava se istovremenom primjenom drugih lijekova koji produžavaju QT interval. Zbog toga je kontraindikovana istovremena primjena ovih lijekova i flufenazina. Primjeri uključuju određene antiaritmike, kao što su oni klase 1A (npr. hinidin, dizopiramid i prokainamid) i klase III (kao što su amiodaron i sotalol), triciklične antidepresive (kao što je amitriptilin), pojedini tetraciklinski antidepresivi (kao što je maprotilin), neke antipsihotike (npr. fenotiazini i pimozid), neke antihistaminike (kao što je terfenadin), litijum, kinin, pentamidin i sparfloksacin. Ova lista nije konačna.

Poremećaj elektrolita, naročito hipokalemija, povećava rizik od produženja QT intervala. Zbog toga treba izbjegavati istovremenu primjenu lijekova koji dovode do poremećaja elektrolita.

Istovremena primjena MAO inhibitora može pojačati sedaciju, opstipaciju, suvoću usta i hipotenziju.

Zahvaljujući svom adrenolitičkom dejstvu, fenotiazini mogu da smanje efekat adrenergičkih vazokonstriktora (npr. efedrina, fenilefrina) na krvni pritisak.

Bilo je slučajeva da fenilpropanolamin uzajamno reaguje sa fenotiazinima i izaziva ventrikularne aritmije.

Istovremena primjena fenotiazina i ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II može dovesti do ozbiljne posturalne hipotenzije.

Istovremena primjena tiazidnih diuretika može izazvati hipotenziju. Hipokalemija izazvana diuretikom može pojačati kardiotoksičnost izazvanu fenotiazinom.

Klonidin može smanjiti antipsihotičko djelovanje fenotiazina.

Metildopa povećava rizik od ekstrapiramidalnih neželjenih dejstava fenotiazina.

Hipotenzivno dejstvo blokatora kalcijumskih kanala se povećava istovremenom primjenom antipsihotika.

Fenotiazini mogu dovesti do konvulzija izazvanih metrizamidom.

Istovremena primjena fenotiazina i amfetamina/anorektika može izazvati antagonističke farmakološke efekte.

Istovremena primjena fenotiazina i kokaina može povećati rizik od akutne distonije.

Zabilježeni su rijetki slučajevi akutnog parkinsonizma kada su se SSRI antidepresivi koristili u kombinaciji sa fenotiazinom.

Fenotiazini mogu da oslabe djelovanje antikonvulziva. Koncentracije fenitoina u serumu mogu se povećati ili smanjiti.

Fenotiazini inhibiraju preuzimanje glukoze u ćelije i to može uticati na interpretaciju PET analize korišćenjem obilježene glukoze.

#### **4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja**

##### *Trudnoća*

Bezbednost upotrebe ovog lijeka tokom trudnoće nije utvrđena; zbog toga je za njegovu primenu kod trudnica potrebno pažljivo razmotriti potencijalni rizik i korist od primene lijeka.

Kod novorođenčadi koja je bila izložena antipsihoticima (pa i lijeku METOTEN) tokom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik pojave neželjenih dejstava koji obuhvata ekstrapiramidalne i/ili simptome obustave lijeka čija ozbiljnost i trajanje mogu varirati u periodu poslije porodaja. Zabilježeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, pospanosti, respiratornih problema i poremećaja u hranjenju. Stoga, novorođene bebe treba pažljivo pratiti.

##### *Dojenje*

Tokom liječenja flufenazinima ne preporučuje se dojenje zbog toga što se flufenazin izlučuje u mlijeko dojilja.

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama**

Lijek METOTEN ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti; za vrijeme terapije ovim lijekom nije dozvoljeno upravljanje vozilima niti rukovanje mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva koja se mogu javiti u toku terapije flufenazinom rangiraju se prema slijedećim grupama: Veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rijetko ( $\geq 1 / 10.000$  do  $<1/1000$ ), veoma rijetko ( $<1 / 10.000$ ), nije poznato (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake frekvencije grupisanja neželjena dejstva su predstavljena prema opadajućem redoslijedu ozbiljnosti. Frekvencija neželjenih dejstava u pojedinim organskim sistemima:

	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfatičnog sistema			Krvna diskrazija		Leukopenija <sup>1</sup> , trombocitopenija <sup>1</sup> ,
Poremećaji imunog sistema				Preosjetljivost i anafilaktičke reakcije, Sistemski lupus eritematoides	
Poremećaji endokrinog sistema		Hiperprolaktinemija (koja može uzrokovati galaktoreju, ginekomastiju i oligomenoreju ili amenoreju), poremećaji libida i impotencije,			
Poremećaji metabolizma i ishrane		Povećan apetit, povećana tjelesna masa			
Psihički poremećaji			Pospanost, letargija	Poremećena seksualna funkcija	Nemir, agitacija, nesanica
Poremećaji nervnog sistema	ekstrapiroamidni poremećaji (pseudo-parkinsonzam, distonija, akatizija, okulogirne krize, opistotonus, hiperrefleksija), tardivne diskinezije <sup>2</sup> (nevoljni pokreti jezika, lica, usta, usana, tijela i ekstremiteta)	glavobolja	Neuroleptični maligni sindrom <sup>3</sup> sa hipertermijom, ukrućenošću mišića, akinezijom, sniženem krvnog pritiska, stuporom i komom	Poremećaj rasuđivanja i mentalnih sposobnosti	
Poremećaji vida		Nejasan vid, glaukom	Poremećaj sočiva ili rožnjače		
Poremećaji srca			Produžen QT interval i talas T, ventrikularne aritmije (ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)		Srčani zastoj, Torsades de pointes
Vaskularni poremećaji		Blaga hipertenzija,			Venska tromboembolija, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze.
Respiratori		Nazalna kongestija			

torakalni i medijastinalni poremećaji					
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina, povraćanje, suva usta, zatvor			
Hepatobilijarni poremećaji			žutica	Poremećeni laboratorijski testovi funkcije jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Pigmentacija kože, fotosenzitivnost, osip		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Retencija i inkontinencija urina		
Poremećaji u toku trudnoće, puerperijumu i perinatalnom dobu					Sindrom povlačenja kod novorođenčeta (vidjeti dio 4.6)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				Edem	
Ispitivanja			Povećane vrednosti holesterola u serumu		Poremećena regulacija tjelesne temperature (hipotermija ili hiperpireksija), 8 od 12 hiponatremija, sindrom neprimerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH), lažni rezultati testa za dokazivanje trudnoće

<sup>1</sup> U toku liječenja flufenazinom preporučuje se periodično praćenje krvne slike (takođe vidjeti dio 4.4).

<sup>2</sup> Kod svih hronično primjenjivanih antipsihotika često se razvija tardivna diskinezija (takođe vidjeti dio 4.4).-Većem riziku su izloženi stariji pacijenti na terapiji visokim dozama, posebno žene. Simptomi mogu perzistirati, a u nekim slučajevima su i irevezibilni.

Tardivna diskinezija se karakteriše ritmičnim nevoljnim pokretima jezika, lica, usta ili vilice (npr. izbacivanjem jezika, naduvavanjem obraza, nabiranjem usta, pokretima žvakanja).

Nije poznato efikasno liječenje tardivne diskinezije; antipsihotici obično ne ublažavaju simptome. Ako se uoče navedeni simptomi, predlaže se, tamo gdje je to moguće, prekinuti liječenje sa svim antipsihoticima. Ako je prekopotrebno terapiju treba započeti iznova, povećati doziranje, ili promijeniti lijek iz grupe neuroleptika, sindrom može biti maskiran. Primjećeno je da fini ventrikularni pokreti jezika mogu biti rani znak sindroma i ako se na vrijeme prekine sa terapijom sindrom se neće razviti.

Kao i kod drugih fenotiazina mogu se javiti mamurluk, letargija, zamućen vid, suva usta, konstipacija, poteškoće sa uriniranjem ili inkontinencija, blaga hipotenzija, slabija sposobnost rasuđivanja, umanjena mentalna sposobnost i epileptiformni napadi.

<sup>3</sup> Pojava neuroleptičkog malignog sindroma je povezana sa liječenjem antipsihoticima uključujući flufenazin (takođe vidjeti dio 4.4). Sindrom karakteriše hipertermija udružena sa nekim ili svim sljedećim simptomima: mišićna rigidnost, nestabilnost autonomnog nervnog sistema (nestabilan krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza), akinezija, stanje izmijenjene svijesti, koje nekada napreduje do stupora ili kome. Takođe, mogu se javiti leukocitoza, poremećaj laboratorijskih testova funkcije jetre kao i akutna slabost burega. U ovom slučaju treba prekinuti primjenu lijeka METOTEN i uvesti neophodne mjere liječenja.

#### *Ostala neželjena dejstva*

Prijavljeno je nekoliko slučajeva iznenadne, neočekivane i neobjašnjive smrti kod hospitalizovanih pacijenata koji su primali fenotiazine.

Ako osjetite ozbiljna neželjena dejstva liječenje treba prekinuti.

Često se može javiti akutna distonična reakcija koja će se vjerovatno manifestovati u prvih 24 do 48 sati, mada se mogu javiti i odložene reakcije. Kod podložnih pojedinaca one se mogu javiti i poslije malih doza. To mogu biti i tako dramatične manifestacije kao što su okulogirne krize i opistotonus. Do oporavka može doći brzo nakon primjene antiparkinsonika kao što je prociklidin.

Stanja slična Parkinsonovoj bolesti mogu se javiti naročito između drugog i petog dana poslije svake injekcije, ali se često ublažavaju sa primanjem sljedeće injekcije. Ove reakcije mogu se ublažiti primjenom manjih, ali češćih doza ili istovremenom primjenom antiparkinsonika kao što su triheksifenidil, benzatropin ili prociklidin. Antiparkinsonici se ne smiju propisivati rutinski zbog mogućih rizika od pogoršanja antiholinergičkih neželjenih dejstava ili ubrzanja toksičnih stanja konfuzije odnosno zbog slabljenja efikasnosti terapije.

Pažljivim praćenjem doze može se na najmanju mjeru svesti broj pacijenata kojima su potrebni antiparkinsonici.

Kod primjene fenotiazidnih derivata rjeđe se javljaju krvne diskrazije. Trebalo bi obaviti kontrolu kompletne krvne slike ako postoje znaci perzistentne infekcije. Zabilježene su prolazna leukopenija i trombocitopenija.

Antinuklearna antitijela i SLE se veoma rijetko bilježe.

Žutica se rijetko bilježi. Prolazni neuobičajeni rezultati u laboratorijskim analizama funkcionalnih testova jetre, mogu se javiti u odsustvu žutice.

Kod pacijenata koji uzimaju flufenazin oralnim putem, veoma rijetko dolazi do prolaznog povećanja vrijednosti holesterola u serumu.

Ponekad se mogu javiti neuobičajena pigmentacija kože i zamućenje sočiva poslije dugotrajnog davanja velikih doza fenotiazina.

Povremeno je prijavljen kožni osip, preosjetljivost i anafilaktičke reakcije. Fenotiazini mogu uzrokovati fotosenzitivnost, ali to nije primjećeno kod flufenazina.

Stariji pacijenti mogu biti podložniji sedativnim i hipotenzivnim efektima.

Dejstvo fenotiazina na srce zavisi od doze. Kod pacijenata koji se liječe umjerenim do velikim dozama obično se bilježe promjene u EKG-a, u vidu produženja QT intervala i promjene T-talasa. Kod veoma malog broja pacijenata te promjene EKG-a prethode ozbiljnim aritmijama, uključujući ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju, koje se javljaju i poslije predoziranja. Sa antipsihotičnim lijekovima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze - učestalost je nepoznata.

Fenotiazini mogu oslabiti regulisanje tjelesne temperature i može doći do teških hipo-ili hipertermija u slučaju uzimanja umjerenih do velikih doza lijeka. Stariji ili hipotireoidni pacijenti mogu biti posebno podložni hipotermiji. Opasnost od hiperpireksije može se pojačati po naročito toplov i vlažnom vremenu ili pri uzimanju lijekova koji sprečavaju znojenje, kao npr. antiparkinsonici.

Hormonska dejstva fenotiazina uključuju hiperprolaktinemiju, koja može da izazove galaktoreju, ginekomastiju i oligomenoreju ili amenoreju. Seksualna funkcija može biti oslabljena, a lažni rezultati mogu se uočiti na testovima trudnoće. Uočen je i sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona.

Prilikom liječenja fenotiazinom zabilježena je pojava edema.

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom 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 bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno 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). Popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Velika Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Očekivani simptomi kod predoziranja su u stvari pojačani poznati farmakološki efekti flufenazina koji se manifestuju pojmom ekstrapiramidalne reakcije, hipotenzije i izrazite sedacije.

Kako nema specifičnog antidota za flufenazin, predoziranje se liječi simptomatskom i potpornom terapijom.

Ekstrapiramidalne reakcije će odgovoriti na oralnu ili parenteralnu primjenu antiparkinsonika kao što su prociklidin ili benztripolin. U slučajevima teške hipotenzije bolesnika treba postaviti u položaj glavom prema dolje, ako je potrebno, započeti sa svim postupcima zbrinjavanja cirkulatornog šoka primjenom vazokonstriktora i intravenskom nadoknadom tečnosti. Međutim, od vazokonstriktora se mogu koristiti samo metaraminol ili noradrenalin, jer adrenalin zbog interakcije sa fenotiazinom može još više smanjiti krvni pritisak.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antipsihotici; fenotiazini sa strukturu piperazina

**ATC kod:** N05AB02

Flufenazin predstavlja snažan fenotiazinski antipsihotik koji pripada grupi klasičnih antipsihotika. Shizofrenija je povezana sa povećanom osjetljivošću dopaminskih receptora. Flufenazin u većoj mjeri, u odnosu na druge tipične antipsihotike, blokira dopaminske receptore D<sub>2</sub> i D<sub>1</sub> u mozgu. Kao i drugi antipsihotici, ali u manjem stepenu, flufenazin blokira i serotoniniske receptore 5HT<sub>2</sub> i 5HT<sub>1</sub>, alfa<sub>1</sub>-adrenergičke receptore, histaminske H<sub>1</sub> i holinergičke muskarinske receptore, zbog čega su antiholinergički i sedativni efekti manje izraženi u odnosu na druge klasične antipsihotike. Do blokade dopaminskih receptora dolazi u sva tri dopaminska sistema, nigrostriatnom, mezolimbičkom i tuberoinfundibularnom, zbog čega se pored kliničke efikasnosti javljaju i različita neželjena dejstva, posebno ekstrapiramidalna i pojačana sekrecija prolaktina.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### *Resorpcija i distribucija*

Poslije oralnog unošenja flufenazin hidrohlorid se brzo resorbuje, pri čemu kod pojedinih pacijenata postoje razlike u resorpciji u gastrointestinalnom traktu. Više od 50% flufenazina se razgrađuje u prvom prolasku kroz jetru. Najveće koncentracije u plazmi postižu se u roku tri sata. Terapijski nivoi u plazmi (navedeni u brojnim izvještajima) u prosjeku su između 1 ng/mL i 4 ng/mL, a neželjena dejstva su opisana u koncentraciji od 2.7 ng/mL. Više od 90% flufenazina se vezuje za proteine plazme. Biološko poluvrijeme u plazmi je 16.4 sata i 13.3 sata poslije oralne odnosno parenteralne primjene.

### *Metabolizam i ekskrecija*

Flufenazin se metaboliše u jetri. 60% oralne doze se izlučuje preko fecesa za sedam dana i 20% preko urina.

## **5.3. Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Studije akutne toksičnosti na različitim životinjskim vrstama pokazale su veliku toksičnost flufenazina. Kod miša je poslije oralne primjene LD<sub>50</sub> bila 220 mg/kg. Ciljni organ toksičnosti bio je centralni nervni sistem. Dugotrajna primjena flufenazina (do jedne godine) kod pacova u dozama od 1 mg/kg/dnevno ili više dovela je do promjena u ponašanju koje su bile izražene kao promjene u reaktivnosti centralnog nervnog sistema.

U studijama reproduktivne toksičnosti nije bilo promjena u embrionima pacova koji su primali 100 mg/kg/dnevno flufenazin hidrohlorida ili 25 mg/kg/dnevno flufenazin dekanoata. Nema dokaza da flufenazin izaziva teratogene efekte kod pacova i kunića, dok su kod miša opisani rascjep gornjeg nepca, a kod embriona pileteta brojne anomalije. Flufenazin izaziva inhibiciju kalmodulinu što dovodi do promjena u funkciji sperme kod laboratorijskih životinja.

Predklinička ispitivanja nisu pokazala mutagena i karcinogena dejstva flufenazina.

Predklinički efekti su dobijeni samo u ekspoziciji dozama koje su bile mnogo veće u odnosu na najveće doze kojima su izloženi ljudi što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*METOTEN, obložene tablete, 1 mg:*

*Jezgro:* laktosa monohidrat; celuloza, mikrokristalna; magnezijum stearat; talk; silicijum dioksid, koloidni, bezvodni

*Omotač:* akacija; saharoza; saharoza u prahu; eritrozin lak E 127; titan dioksid E 171; talk; makrogol 6000; povidon K-25

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

Lijek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

### **6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti i vlage.

*Čuvati van domaćaja i vidokruga djece.*

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

*METOTEN, obložene tablete, 1 mg:*

Plastična bočica (HDPE) sa 25 obloženih tableta od 1 mg zatvorena bijelim LDPE zatvaračem.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

**6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

**Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Obložena tableta, 25 x 1 mg: 04-07.4-2-9623/19 od 08.06.2020.

**9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar 2019.