

Flufenan[®]

dicloridrato de flufenazina

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido revestido

5 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Flufenan[®]

dicloridrato de flufenazina

APRESENTAÇÃO

Embalagem com 200 comprimidos revestidos de 5 mg de dicloridrato de flufenazina

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

dicloridrato de flufenazina 5 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: sacarose, amido, estearato de magnésio, fosfato de cálcio tribásico, manitol, talco, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio, opadry laranja, hipromelose branca e polietilenoglicol 6000.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

O dicloridrato de flufenazina está indicado no controle das desordens psicóticas. É também indicado no monitoramento da esquizofrenia, estados maníacos e outras psicoses.

É não somente útil no ambiente hospitalar, mas devido à sua ação duradoura, na terapêutica prolongada de manutenção dos pacientes com psicoses crônicas que podem ser tratados em ambulatório.

É utilizado também como adjunto de antidepressivos tricíclicos para tratamento de alguns pacientes em estado crônico de dor, como pacientes com síndrome de abstinência de narcóticos e tratamento de sintomas de diabetes neuropática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo randomizado e duplo-cego foi analisado a melhora clínica de 41 pacientes esquizofrênicos e esquizoafetivos agudos tratados por 28 dias com 10, 20 ou 30 mg/dia de cloridrato de flufenazina oral. Houve melhora significativa nos quatro fatores da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS): perturbação do pensamento, hostilidade, retardo do retraimento afetivo e depressão ansiosa.¹

Outro estudo comparativo mostrou que a flufenazina produz mudanças mais visíveis e parece possuir maior efeito estimulante, melhorando a disposição dos pacientes, diminuindo a apatia e aumentando a comunicação e a produtividade. A flufenazina demonstrou também possuir efeito mais prolongado quando comparado a outro fenotiazínico.²

Publicação de série de casos com 61 pacientes psiquiátricos crônicos tratados ambulatorialmente com flufenazina e psicoterapia demonstrou, segundo os autores, resultados satisfatórios em 44 (72%) dos 61 pacientes. Para a avaliação da melhora os autores consideraram não apenas o grau de sintomas, mas também as mudanças objetivas observadas em suas reações familiares e em sociedade, permitindo ao paciente o controle dos sintomas e viver confortavelmente em seu ambiente familiar e de trabalho.³

Estudo de Davis et al (1977) avaliou a combinação de cloridrato de amitriptilina e cloridrato de flufenazina em pacientes portadores de neuropatia periférica diabética e que responderam mal aos padrões de tratamento. Os autores reportaram o alívio da dor dentro de dois a cinco dias após o tratamento com cloridrato de flufenazina, cloridrato de amitriptilina ou uma combinação dos dois.⁴

Referências Bibliográficas

1. Levinson DF, Singh H, Simpson GM. Timing of Acute Clinical Response to Fluphenazine. British Journal of Psychiatry. 1992; 160:365-371.

2. Howell RJ, Brown HM, Beaghtler HE. A Comparison of Fluphenazine, Trifluoperazine and Placebo in the Context of an Active Treatment Unit. *Journal of Nervous e Mental Disease*. 1961; 132 (6): 522-530.
3. McLaughlik BE. Long-Term Management of Outpatients With Refractory Psychiatric Illnesses. *Psychosomatics*. 1966; 7 (6): 357- 363.
4. Davis JL, Lewis SB, Gerich JE, Kaplan RA, Schultz TA, Wallin JD. Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. *JAMA*. 1977; 238(21):2291-2.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Mecanismo de Ação

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

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

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

Farmacodinâmica

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

Farmacocinética

A ligação protéica é muito alta (90% ou mais). Tem biotransformação hepática. A eliminação é fundamentalmente renal e também biliar. Na diálise a flufenazina não tem sucesso por causa da sua alta ligação protéica.

O início da ação antipsicótica é gradual (várias semanas) e varia entre pacientes. O efeito antipsicótico é realizado aproximadamente em 4 a 7 dias onde atinge a concentração plasmática. O pico do efeito terapêutico, pode levar de 6 semanas a 6 meses.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose isomaltase.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

Este medicamento pode causar danos ao fígado. Por isso, seu uso requer acompanhamento médico estrito e exames laboratoriais periódicos para controle.

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

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

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

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

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

Fenotiazinas têm sido associadas a retinopatia e depósitos lenticulares ou corneanos. Interromper flufenazina se forem observadas alterações da retina durante o tratamento. Em geral, as fenotiazinas não produzem dependência psíquica; no entanto, foram relatados gastrite, náuseas e vômitos, tonturas e tremulosidade após cessação abrupta da terapêutica com doses elevadas. Relatos sugerem que estes sintomas podem ser reduzidos se os agentes antiparkinsonianos forem administrados concomitantes durante várias semanas após a retirada da fenotiazina.

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

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

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

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

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

Reações anafilactoides podem ocorrer em alguns pacientes.

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

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

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

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

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

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

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

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

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

Informações para Pacientes

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

Leucopenia, Neutropenia e Agranulocitose

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

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

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

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

Discinesia tardia

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

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

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

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

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

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

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

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

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

Metabolismo e Sistema Endócrino

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

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

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

Pacientes Idosos

A flufenazina pode causar falência cardíaca, morte súbita, ou pneumonia em idosos com condições relacionadas à demência.

Uso pediátrico

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

Gravidez - Categoria de risco C

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas. A flufenazina deve ser utilizada na gravidez apenas se o benefício potencial ultrapassar o risco potencial para o feto.

Efeitos não-teratogênicos

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

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

Amamentação

A flufenazina pode passar para o leite materno. Não utilize este medicamento sem informar o seu médico que você está amamentando.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê. Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Atenção: Contém sacarose.

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Atenção: Contém o corante amarelo crepúsculo, que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• Associações contraindicadas

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

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

• Associações desaconselháveis

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

- Guanitidina e seus derivados: inibição do efeito anti-hipertensor da guanitidina (inibição da entrada de guanitidina nas fibras simpáticas do local de ação). Utilizar outro anti-hipertensor.

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

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

• Associações que necessitam precauções

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

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

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

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

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

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

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

• Associações que devemos ter cautela e necessária monitorização:

- Anti-hipertensivos (todos): efeito anti-hipertensivo e risco de hipotensão ortostática maior (efeito aditivo). Para guanitidina, conforme indicado acima.

- Outros depressores do SNC: derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), a maioria dos anti-histamínicos H₁, barbitúricos, benzodiazepínicos, ansiolíticos não benzodiazepínicos, clonidina e seus derivados. O aumento da depressão central, tendo conseqüências importantes no caso da condução de veículos e utilização de máquinas.

- Atropina e outras substâncias atropínicas: os antidepressivos imipramínicos, a maioria dos anti-histamínicos H₁, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos e disopiramida, adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, retenção urinária, constipação e secura na boca.
 - Uso concomitante de combinações anticolinérgicas/sedativas que podem reduzir os níveis de flufenazina por inibição de absorção gastrointestinal. Outras medicações que necessitam cautela na coadministração: derivados de beladona, cafeína, dasatinibe, romidepsina, escopolamina, sorafenibe, imatinibe.
 - Pode ocorrer aumento de sedação com os seguintes medicamentos: carbinoxamina, dantroleno, dobutamina, efedrina, propofol, sevoflurano, tramadol.
 - O uso de cigarro pode reduzir o nível de flufenazina.
 - Concomitância com clonidina pode apresentar efeito hipotensor aditivo e potencial para delírio.
 - A flufenazina pode aumentar o nível ou o efeito do zolpidem por sinergismo farmacodinâmico.
- Algumas insulinas apresentam efeito reduzido na concomitância de flufenazina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Cuidados de armazenamento

O Flufenan[®] está indicado no controle das desordens psicóticas.

Conservar a embalagem fechada, à temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz e umidade.

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

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

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

Aspectos físicos e organolépticos

Comprimido revestido laranja biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É necessário um tratamento contínuo para alcançar os benefícios terapêuticos máximos. Podem ser necessários ajustes na dose durante o tratamento de acordo com as necessidades de cada paciente.

A menor dose que produza os resultados desejados deve ser cuidadosamente determinada para cada indivíduo, uma vez que os níveis de dose ótima deste fármaco variam de paciente para paciente. O tratamento é melhor instituído com uma dose inicial baixa, que pode ser aumentada, se necessário, até que os efeitos clínicos desejados sejam alcançados.

• Dose usual em Adultos e Adolescentes, para Desordens Psicóticas

Dose Inicial: Por via oral de 2,5 a 10 mg ao dia, dividindo as doses entre 6 a 8 horas, devendo ser aumentada gradualmente conforme a necessidade e tolerância.

Dose de Manutenção: Via oral de 1 a 5 mg por dia em dose única ou dividida.

Observação: Pacientes fragilizados ou debilitados requerem uma dose inicial baixa, de 1 a 2,5 mg diária, podendo a dose ser aumentada gradualmente conforme a necessidade e a tolerância.

Limite Usual para Adultos: Até 20 mg ao dia

• Dose Usual Geriátrica, para Desordens Psicóticas

Pacientes idosos ou debilitados devem começar o tratamento com doses baixas, de 1 a 2,5 mg ao dia, podendo aumentar a dose gradualmente conforme a necessidade e tolerância.

A administração da dose adequada deve ser continuada por um período de tempo somente para obtenção dos benefícios máximos. Quando a resposta terapêutica é obtida, a dose pode ir sendo diminuída gradualmente até uma dose de manutenção eficaz.

É necessário um tratamento contínuo para alcançar os benefícios terapêuticos máximos. Podem ser necessários ajustes na dose durante o tratamento de acordo com as necessidades de cada paciente.

Com uma monitorização cuidadosa da dose somente 10% dos pacientes podem necessitar de fármacos antiparkinsonianos

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação muito comum (>1/10): síndrome extrapiramidal, acatisia e parkinsonismo.

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

Reações adversas com frequências desconhecidas:

Cardiovascular: hipertensão e hipotensão.

Dermatológico: fotossensibilidade e seborreia.

Endócrino: hiperprolactinemia e síndrome metabólica.

Gastrointestinal: íleo paralítico.

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

Hepático: danos hepáticos manifestos como icterícia colestática.

Imunológico: Lúpus eritematoso sistêmico.

Neurológico: distonia (incluem espasmos musculares do pescoço que podem progredir para garganta, dificuldade de deglutição, dificuldade em respirar e/ou protrusão da língua), sinal extrapiramidal (distonias agudas, acatisia, parkinsonismo e discinesia tardia), síndrome neuroléptica maligna (hiperpirexia, rigidez muscular, alteração do estado mental, evidência de instabilidade autonômica, elevação da creatina fosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda), sonolência e discinesia tardia (movimentos involuntários e discinéticos que envolvem a língua, rosto, boca, lábios, mandíbula, tronco e extremidades).

Oftalmológico: visão borrada e glaucoma.

Respiratório: congestão nasal.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas incluem sonolência, coma, sintomas extrapiramidais, arritmias cardíacas, febre, hipotensão e tonturas. e sedação

O tratamento é essencialmente sintomático e de manutenção. Pode-se considerar o seguinte:

- Não induzir emese, visto que pode se desenvolver uma reação distônica do pescoço e cabeça que daria lugar à aspiração do vômito.
- A lavagem gástrica com antecedência é útil.
- Administrar uma suspensão aquosa de carbono ativo.
- Administrar um catártico salino.
- Manter a função respiratória.
- Manter a temperatura corporal.
- Monitorizar a função cardiovascular por pelo menos 5 dias.
- Controlar as arritmias cardíacas com fenitoína intravenosa, de 9 a 11 mg/kg.
- Em caso de insuficiência cardíaca, digitalina.
- Para a hipotensão administrar vasopressores como norepinefrina ou fenilefrina (não administrar epinefrina, pois pode produzir hipotensão paradoxal).
- Controlar as convulsões com diazepam seguido de fenitoína, 15 mg/kg, enquanto se monitoriza o ECG.
- Deve-se administrar benzotripina ou difenidramina para o tratamento de sintomas agudos tipo Parkinson que podem se apresentar.
- A depressão severa do SNC pode requerer a administração de um estimulante como anfetamina ou dextroanfetamina (deve-se evitar picrotoxina ou pentilenotetrazol), visto que podem induzir convulsões.
- As diálises não dão bons resultados.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0298.0224

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

Registrado e Produzido por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

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

CNPJ nº: 44734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 7011918

USO SOB PRESCRIÇÃO.

SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
28/04/2025	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções III. Dizeres legais	VP e VPS	Embalagem com 200 comprimidos
03/03/2021	0836045/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. Reações Adversas	VPS	Embalagem com 200 comprimidos
12/12/2017	2278848/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação de informações técnicas.	VP e VPS	Embalagem com 200 comprimidos
18/04/2017	0652363/17-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação de informações técnicas.	VP e VPS	Embalagem com 200 comprimidos
27/06/2014	0510559/14-5	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	Embalagens com 20 e 200 comprimidos

