

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Décanoate de fluPHÉNAZine injectable, USP
25 mg/mL

NEUROLEPTIQUE

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 25 juin 2014

Numéro de contrôle : 174849

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Décanoate de fluPHÉNAZine injectable, USP
25 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Neuroleptique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les effets du décanoate de fluphénazine sont les mêmes que ceux du chlorhydrate de fluphénazine; toutefois, la libération lente de ce dérivé de la fluphénazine au point d'injection assure une durée d'action prolongée. Une fois libéré dans le sang, le décanoate de fluphénazine est rapidement hydrolysé par des estérases sanguines sans que son effet neuroleptique soit atténué. Le début de l'action se produit généralement de 24 à 72 heures après l'injection et les effets du médicament sur les symptômes psychotiques deviennent notables en l'espace de 48 à 96 heures. L'amélioration des symptômes se poursuit ensuite pendant 1 à 8 semaines, la durée moyenne étant de 3 à 4 semaines. On observe une grande variété de réactions individuelles à cette fluphénazine dépôt. De ce fait, son utilisation en traitement d'entretien exige une étroite surveillance.

À l'instar d'autres phénothiazines, la fluphénazine exerce une action à divers niveaux du système nerveux central et sur les organes périphériques, ce qui explique l'action neuroleptique et les effets indésirables courants de cette classe de médicaments. D'après certaines preuves indirectes, les effets neuroleptiques des phénothiazines sont reliés au blocage des sites récepteurs de la dopamine et d'autres catécholamines.

La fluphénazine est différente de certains dérivés des phénothiazines sous plusieurs aspects : elle est associée à une potentialisation moindre des dépresseurs du système nerveux central et des anesthésiques que certaines autres phénothiazines. L'agent semble donc être moins sédatif. Bien que l'hypotension se manifeste moins souvent avec la fluphénazine qu'avec les autres phénothiazines, il faut quand même utiliser le décanoate de fluphénazine avec prudence (voir PRÉCAUTIONS). Cependant, la fluphénazine fait partie du groupe des phénothiazines qui présentent une tendance accrue à entraîner des réactions extrapyramidales.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le décanoate de fluphénazine injectable (décanoate de fluphénazine) est une préparation parentérale à action prolongée indiquée dans la prise en charge des manifestations de la schizophrénie (voir POSOLOGIE et ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

Les phénothiazines sont contre-indiquées chez les patients atteints d'athérosclérose cérébrale marquée, de lésions cérébrales sous-corticales soupçonnées ou établies, avec ou sans lésions hypothalamiques, en raison du risque d'hyperthermie (élévation de température au-delà de 40°C), parfois jusqu'à 14 à 16 heures après l'administration du médicament.

Les composés de type phénothiazine ne doivent pas être utilisés chez les patients recevant de fortes doses d'hypnotiques, en raison de la possibilité de potentialisation. Le décanoate de fluphénazine injectable (décanoate de fluphénazine) est contre-indiqué chez les patients comateux ou souffrant d'une grave dépression et en présence d'une dyscrasie, de dommages au foie, d'insuffisance rénale, de phéochromocytome, ou chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires graves. Les patients qui ont montré de l'hypersensibilité à d'autres phénothiazines, y compris la fluphénazine, ne devraient pas recevoir de décanoate de fluphénazine, car des réactions de sensibilité croisée peuvent se produire.

Le décanoate de fluphénazine n'est pas indiqué dans le traitement des patients psychotiques très agités, des patients psychonévrotiques ou des personnes âgées agitées et/ou confuses.

Le décanoate de fluphénazine n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

MISES EN GARDE

Des réactions indésirables graves nécessitant une intervention médicale immédiate peuvent se produire. Ces réactions sont difficiles à prévoir. C'est pourquoi, pour évaluer la tolérance et la réponse du patient et établir le traitement d'entretien approprié dans son cas, il faut stabiliser soigneusement son état, sous une surveillance médicale étroite et continue.

L'utilisation de ce médicament peut affecter les capacités mentales et physiques nécessaires pour conduire un véhicule ou pour faire fonctionner de l'équipement lourd. Une potentialisation des effets de l'alcool peut également se produire.

Grossesse

L'innocuité du médicament chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Par conséquent, le décanoate de fluphénazine ne devrait pas être administré aux femmes en âge de procréer, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du décanoate de fluphénazine chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, le décanoate de fluphénazine n'est pas indiqué pour les enfants.

Dyskinésie tardive

La dyskinésie tardive est un syndrome qui se manifeste chez les sujets prédisposés, par des mouvements anormaux involontaires hypercinétiques, au cours d'un traitement neuroleptique prolongé (incluant la fluphénazine) ou après l'interruption de celui-ci. La dyskinésie tardive est caractérisée par des mouvements hypercinétiques sans but, répétitifs et involontaires de la langue, du visage, de la bouche, des lèvres ou des mâchoires, du tronc et des membres. La prévalence de la dyskinésie tardive varie grandement; si l'on tient compte des symptômes les plus bénins, elle peut atteindre 70 %, alors que si l'on ne considère que les symptômes graves, elle est d'environ 2,5 %. La fréquence et la gravité de la dyskinésie tardive augmentent avec l'âge, particulièrement chez les femmes.

On ne sait pas si le potentiel à provoquer une dyskinésie tardive diffère d'un neuroleptique à l'autre. L'interprétation prudente est que tout médicament neuroleptique qui supprime la dyskinésie tardive, a la capacité de la provoquer. Le mécanisme de la dyskinésie tardive est inconnu. Bien qu'on pense que le déséquilibre de la dopamine soit sous-jacent à la maladie, cette cause s'avère insuffisante pour expliquer, à elle seule, cette maladie complexe.

Il n'y a pas de traitement connu des cas manifestes de dyskinésie tardive, bien que le syndrome puisse rétrocéder, partiellement ou complètement, si le traitement par des neuroleptiques est interrompu. Toutefois, le traitement par des neuroleptiques supprime les signes et les symptômes du syndrome, masquant ainsi le processus pathologique sous-jacent.

En tenant compte de ces considérations, il faudrait prescrire les médicaments neuroleptiques de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. La démarche la plus logique consiste à réduire la dose jusqu'à la dose efficace la plus faible ou à interrompre l'administration du médicament aussi longtemps que possible. Chez les patients qui doivent suivre un traitement prolongé, il faut établir la plus faible dose et la plus courte durée de traitement qui produisent une réponse clinique satisfaisante. La nécessité d'un traitement continu doit être réévaluée à intervalles réguliers.

PRÉCAUTIONS

Il faut utiliser avec prudence les phénothiazines, particulièrement celles dont l'action est prolongée, chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs, puisqu'on a signalé des crises tonico-cloniques.

En raison du risque de sensibilité croisée, le décanoate de fluphénazine doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ictère cholestatique, de dermatose ou d'autres réactions allergiques aux dérivés des phénothiazines.

Des épisodes d'hypotension peuvent se manifester chez les patients recevant une phénothiazine qui subissent une intervention chirurgicale. Il faut donc exercer une étroite surveillance et réduire, le cas échéant, les doses des anesthésiques ou des dépresseurs du système nerveux central.

Il est recommandé, particulièrement au cours des premiers mois de traitement, d'effectuer les numérations globulaires et les tests d'exploration fonctionnelle hépatique habituels, étant donné que des dyscrasies ou des lésions hépatiques, se manifestant sous forme d'ictère cholestatique, peuvent se produire. Chez les patients sous traitement prolongé, on devrait surveiller la fonction rénale et interrompre le traitement si les taux d'azote uréique deviennent anormaux.

Les effets des agents anticholinergiques peuvent être accentués chez les patients recevant de la fluphénazine, en raison des effets anticholinergiques accrus. Un iléus paralytique, pouvant même entraîner la mort, peut survenir, particulièrement chez les personnes âgées. On devrait utiliser le décanoate de fluphénazine avec prudence chez les sujets exposés à une très grande chaleur ou à des insecticides à base de phosphore.

Comme lors de l'administration d'autres agents neuroleptiques à des patients recevant un traitement par une phénothiazine, le médecin devrait être conscient du risque de pneumonies silencieuses.

On doit garder à l'esprit la possibilité de dommages au foie, de dépôts lenticulaires et de la cornée, de rétinopathie pigmentaire, et de l'apparition d'une dyskinésie irréversible lorsque les patients suivent un traitement prolongé.

Étant donné que l'hypotension et les modifications électrocardiographiques évoquant la présence d'une ischémie myocardique ont été associées à l'administration des phénothiazines, il faut utiliser avec prudence le décanoate de fluphénazine chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires ou vasculaires cérébraux compensés.

Des modifications de la floculation de la céphaline et des concentrations de phosphatase alcaline, parfois accompagnées d'anomalies des résultats d'autres épreuves de la fonction hépatique, ont été signalées chez les patients qui recevaient de la fluphénazine estérifiée et

chez qui on n'avait décelé aucun signe clinique de lésions hépatiques. Toutefois, ce phénomène n'est pas inhabituel lors d'un traitement par une phénothiazine.

Les médicaments neuroleptiques élèvent les taux de prolactine; l'élévation persiste pendant l'administration chronique. Les expériences de cultures tissulaires indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, un facteur d'importance potentielle si la prescription de ces médicaments est contemplée pour un patient avec un cancer du sein préalablement détecté. Bien que des troubles tels que la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance ont été rapportés, la pertinence clinique de taux de prolactine sérique élevés est inconnue pour la plupart des patients. Une augmentation des néoplasmes mammaires a été observée chez les rongeurs après l'administration chronique de médicaments neuroleptiques. Par contre, ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées à ce jour ont mis en évidence une association entre l'administration chronique de ces médicaments et la tumorigenèse mammaire; les données disponibles à ce jour sont trop limitées pour être concluantes à cet égard.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Symptômes extrapyramidaux

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les composés de phénothiazine sont des symptômes extrapyramidaux, y compris le pseudoparkinsonisme (tremblements, rigidité, etc.), la dystonie, la dyskinésie, l'akathisie, les crises oculogyres, l'opisthotonos, et l'hyperréflexie. L'incidence de réactions extrapyramidales est plus élevée avec le décanoate de fluphénazine qu'avec les dérivés de la pipérazine, moins puissants, ou les phénothiazines linéaires, tels que la chlorpromazine. Les réactions extrapyramidales ont tendance à survenir dans les premiers jours suivant une injection de décanoate de fluphénazine. Il faut faire preuve de prudence chez les personnes présentant des réactions extrapyramidales marquées aux phénothiazines orales ou aux médicaments semblables, en particulier les femmes âgées. Les réactions extrapyramidales peuvent être alarmantes, et le patient doit être prévenu et rassuré. Ces réactions sont souvent liées à la dose et tendent à disparaître lorsque la dose est réduite ou que le médicament est retiré temporairement. Il peut toutefois être nécessaire de recourir aux médicaments antiparkinsoniens pour contrôler les réactions graves.

On peut envisager l'administration prophylactique d'un médicament antiparkinsonien, mais la valeur thérapeutique d'une telle initiative n'a pas encore été établie.

Dyskinésie tardive (voir MISES EN GARDE)

Le syndrome est caractérisé par des mouvements involontaires et rythmiques de la langue, du visage, de la bouche ou des mâchoires (à savoir, protrusion de la langue, gonflement des joues, plissement des lèvres, mouvements de mastication). Parfois, ces mouvements peuvent s'accompagner de mouvements involontaires du tronc et des membres.

Comme lors de l'administration de tous les agents neuroleptiques, la dyskinésie tardive peut se manifester chez certains patients lors d'un traitement prolongé ou elle peut survenir après une réduction de la dose ou après l'arrêt du traitement. Le risque semble plus grand chez les patients âgés qui prennent des doses élevées, surtout chez les femmes. Les symptômes sont persistants et, chez certains patients, ils semblent irréversibles.

Il n'y a pas de traitement efficace connu contre la dyskinésie tardive; les agents antiparkinsoniens ne soulagent pas les symptômes de ce syndrome.

Il faut prescrire les neuroleptiques de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Réduire la dose jusqu'à la dose efficace la plus faible ou interrompre le traitement aussi longtemps que possible demeure l'option la plus logique. Chez les patients sous traitement prolongé, on devrait envisager l'administration de la dose la plus faible et d'un traitement de la durée la plus courte qui produisent une réponse clinique satisfaisante. Le maintien du traitement devrait être réévalué à intervalles réguliers.

Autres effets sur le SNC

La somnolence ou la léthargie, s'ils se manifestent, peuvent dicter une réduction de la dose. Un état ressemblant à la catatonie est survenu lors de l'administration de doses élevées de fluphénazine. Comme dans le cas des autres composés du groupe des phénothiazines, on peut observer une réactivation ou une aggravation des processus psychotiques.

Chez certains patients, les dérivés des phénothiazines ont causé de l'agitation, de l'excitation ou des rêves bizarres.

On a signalé de rares cas de **syndrome malin des neuroleptiques** chez des patients qui prennent des neuroleptiques. Le syndrome est caractérisé par l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'instabilité autonome (tension artérielle labile, tachycardie, diaphorèse), l'akinésie et une altération de la conscience, évoluant parfois vers la stupeur ou le coma. La leucocytose, les concentrations élevées de créatine-kinase, les anomalies des résultats aux tests d'exploration fonctionnelle hépatique et une insuffisance rénale aiguë peuvent également survenir. On devrait interrompre immédiatement le traitement par les neuroleptiques et amorcer un traitement symptomatique vigoureux puisque le syndrome peut entraîner la mort (voir MISES EN GARDE, Syndrome malin des neuroleptiques).

Systeme nerveux autonome :

On a signalé des cas d'hypotension, d'hypertension et de fluctuations de la tension artérielle après l'administration de fluphénazine.

Les patients atteints de phéochromocytome, d'insuffisance vasculaire cérébrale ou rénale, ou de grave insuffisance de réserve cardiaque, telle que l'insuffisance mitrale, semblent être particulièrement exposés aux réactions hypotensives avec des composés de la phénothiazine et doivent donc être étroitement surveillés lorsque le médicament est administré. Si une

hypotension grave devait survenir, des mesures de soutien, y compris l'utilisation de médicaments vasopresseurs intraveineux, devraient être instituées immédiatement. Le bitartrate de lévartérol pour injection, USP, est le médicament le plus approprié à cette fin; **on ne doit pas utiliser l'épinéphrine (l'adrénaline)**, car on a découvert que les dérivés de la phénothiazine inverse son action, ce qui entraîne une diminution supplémentaire de la pression sanguine.

Les réactions du système nerveux autonome, dont les nausées, la perte d'appétit, la salivation, la polyurie, la transpiration, la xérostomie, les céphalées et la constipation, peuvent se manifester. Ces réactions peuvent généralement être maîtrisées par la réduction de la dose ou l'interruption temporaire du traitement.

Chez certains patients, les dérivés des phénothiazines ont entraîné une vision trouble, un glaucome, une paralysie de la vessie, un fécalome, l'iléus paralytique, la tachycardie ou la congestion nasale.

Métaboliques endocriniens :

Les effets suivants se sont produits chez certains patients traités par des phénothiazines : changement du poids, œdème périphérique, anomalies de la lactation, gynécomastie, irrégularités du cycle menstruel, résultats faussement positifs des tests de grossesse, impuissance chez l'homme et modification de la libido chez la femme.

Réactions allergiques :

On a observé des affections cutanées telles que démangeaisons, érythème, urticaire, séborrhée, photosensibilité, eczéma et dermatite exfoliative lors de l'administration de dérivés des phénothiazines. Il faut toujours tenir compte du risque de réactions anaphylactoïdes chez certains patients.

Effets hématologiques :

Leucopénie, agranulocytose, purpura thrombopénique ou non thrombopénique, éosinophilie, et pancytopenie ont été observés avec les dérivés des phénothiazines. Si des irritations de la bouche, des gencives ou de la gorge ou des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures surviennent et qu'une numération leucocytaire confirme une dépression cellulaire, le traitement doit être interrompu et d'autres mesures appropriées immédiatement instaurées.

Effets hépatiques :

L'atteinte hépatique, caractérisée par un ictère cholostatique, peut se manifester, particulièrement pendant les premiers mois du traitement; il faut, dans ce cas, abandonner le traitement. On a signalé une augmentation de la floculation de la céphaline, parfois accompagnée d'une modification des résultats des autres tests de l'exploration fonctionnelle hépatique, chez des patients recevant de l'énanthate de fluphénazine (un composé étroitement apparenté) sans qu'il y ait évidence de lésion hépatique.

Autres :

Certains patients psychotiques hospitalisés, recevant des phénothiazines, sont morts soudainement, de façon inattendue et inexpliquée. Des antécédents de crises épileptiques ou de lésions cérébrales pourraient être des facteurs prédisposants; il faut éviter l'administration de fortes doses chez les patients qui ont déjà subi des crises épileptiques. Plusieurs patients ont présenté une exacerbation des comportements psychotiques peu avant la mort. L'autopsie a généralement révélé une pneumonie aiguë foudroyante ou une pneumopathie inflammatoire, l'aspiration du contenu gastrique ou des lésions intra-myocardiques.

Il peut se produire une potentialisation des effets des dépresseurs du système nerveux central (opiacés, analgésiques, antihistaminiques, barbituriques, alcool).

Les réactions indésirables suivantes ont aussi été signalées lors de l'administration des dérivés des phénothiazines : syndrome évoquant le lupus érythémateux disséminé, hypotension assez grave pour entraîner un arrêt cardiaque d'issue fatale, modifications des tracés électrocardiographiques et électroencéphalographiques, altérations des concentrations de protéines dans le liquide céphalo-rachidien, œdème cérébral, asthme, altérations de la température corporelle (hypo- ou hyperthermie), œdème laryngé et œdème de Quincke. Lors de l'utilisation prolongée, on a observé une pigmentation cutanée et des opacités cristalliniennes et cornéennes.

Les injections de décanoate de fluphénazine sont bien tolérées, les réactions tissulaires locales étant rares.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage se manifesteront vraisemblablement par des réactions extrapyramidales graves, l'hypotension ou la sédation. Dans les cas de surdosage grave, l'hospitalisation peut s'avérer nécessaire au début; de plus, le patient doit être gardé sous étroite surveillance médicale pendant toute la durée d'action du médicament.

Le traitement de soutien est essentiellement symptomatique : aucune injection ne doit être administrée jusqu'à ce que le patient montre des signes de rechute et, alors, le dosage devrait être diminué.

On doit veiller à ce que les voies respiratoires soient dégagées. En cas d'hypotension grave, il faut amorcer des mesures de soutien, dont l'administration intraveineuse immédiate d'un vasopresseur, comme le bitartrate de lévartérol pour injection, USP. Il ne faut pas utiliser d'épinéphrine, car on a observé que les dérivés des phénothiazines inversaient son action, ce qui accentue davantage l'hypotension. Les symptômes extrapyramidaux peuvent être traités avec des agents antiparkinsoniens.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le décanoate de fluphénazine injectable (décanoate de fluphénazine) est généralement injecté par voie intramusculaire, de préférence dans le grand fessier, mais on peut aussi l'administrer par voie sous-cutanée. Le décanoate de fluphénazine injectable (décanoate de fluphénazine) ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

En tant que fluphénazine dépôt à effet prolongé, le décanoate de fluphénazine s'est révélé utile dans le traitement d'entretien des patients non agités atteints de schizophrénie chronique dont l'état a été stabilisé par des neuroleptiques à action brève, et qui pourraient tirer des bienfaits du passage à un agent injectable à action prolongée. Le changement de médicament doit viser à maintenir des effets cliniques semblables à ceux du traitement précédent, sinon meilleurs. Pour trouver et maintenir la dose optimale, il faut passer graduellement au nouveau neuroleptique et le faire sous une surveillance constante pendant toute la période d'adaptation de la dose, de façon à réduire les risques de surdosage ou d'inhibition insuffisante des symptômes psychotiques avant l'injection suivante.

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg à 12,5 mg. Une dose initiale de 12,5 mg est généralement bien tolérée. Cependant, une dose d'essai initiale de 2,5 mg est recommandée chez les patients :

- a) de plus de 50 ans ou les patients avec des troubles les prédisposant à des réactions indues;
- b) dont les antécédents personnels ou familiaux suggèrent une prédisposition aux réactions extrapyramidales;
- c) qui n'ont jamais reçu un neuroleptique dépôt (ou retrait) à action prolongée.

Le début de l'action se manifeste habituellement de 24 à 72 heures après l'injection et les effets du médicament sur les symptômes psychotiques deviennent notables en l'espace de 48 à 96 heures.

On recommande l'arrêt du traitement neuroleptique par voie orale jusqu'à une semaine avant le début du traitement par la fluphénazine dépôt.

Les doses subséquentes et la fréquence d'administration doivent être déterminées pour chaque patient. Il n'existe aucune équivalence fiable entre une dose de neuroleptique à action brève et une dose de fluphénazine à action retard. Par conséquent, la dose du médicament à action prolongée doit être établie en fonction de chaque patient. On peut administrer une deuxième dose de 12,5 mg ou de 25 mg, de 4 à 10 jours après l'injection de la dose initiale, sauf chez les patients particulièrement sensibles au médicament. Les adaptations posologiques subséquentes sont faites selon les circonstances cliniques et la réponse du patient. Une dose de

25 mg ou moins, toutes les deux ou trois semaines, suffit généralement à maîtriser les symptômes. Bien que des doses supérieures à 50 mg ne soient habituellement pas nécessaires, on a parfois administré jusqu'à 100 mg chez certains patients. Si l'on doit administrer des doses supérieures à 50 mg, la dose suivante et les doses ultérieures devraient être augmentées par paliers de 12,5 mg. Bien que l'effet d'une injection unique dure en général de deux à trois semaines, il est possible qu'il se maintienne jusqu'à quatre semaines ou plus.

Lorsque la dose appropriée est établie, il faut exercer une surveillance continue et réévaluer le traitement à intervalles réguliers, de façon à faire toute adaptation posologique s'avérant nécessaire. On s'assure ainsi d'administrer à chaque patient la plus faible dose efficace et d'éviter les effets secondaires gênants.

Étant donné que les doses plus élevées augmentent l'incidence des réactions extrapyramidales et d'autres effets indésirables, la quantité de médicament utilisée ne devrait pas être augmentée afin de prolonger les intervalles entre les injections. Aux doses plus fortes, les effets de la fluphénazine dépôt varient davantage.

On devrait utiliser une seringue sèche, munie d'une aiguille d'au moins 21 G pour injecter le décanoate de fluphénazine. L'utilisation d'une aiguille ou d'une seringue mouillée peut rendre la solution trouble.

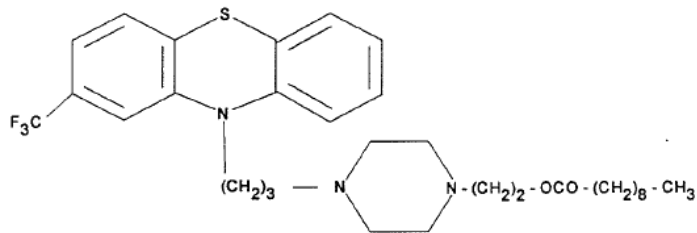
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre / commun : Décanoate de fluphénazine

Nom chimique :
1) 4-[3-[2-(trifluorométhyl)phénothiazine-10-yl] propyl]-1-pipérazine-éthanol décanoate
2) 4-[3-[2-(trifluorométhyl)-10H-phénothiazine-10-yl] propyl]-1-pipérazine-éthanol décanoate

Formule développée :



Formule moléculaire : C₃₂H₄₄F₃N₃O₂S

Poids moléculaire : 591,77

Description : Le décanoate de fluphénazine est un liquide visqueux jaune pâle ou un solide jaune. Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol déshydraté, l'éther, et le dichlorométhane; facilement soluble dans l'alcool méthylique.

pKa valeurs : Les valeurs de pKa et pKa₂ pour le décanoate de fluphénazine n'ont pas été signalées. Cependant, ils sont susceptibles d'être très similaires à ceux de l'énanthate de fluphénazine d'environ 3,4 et 8,0.

Intervalle de fusion : La gamme de fusion du décanoate de fluphénazine cristallisé a été déterminée comme étant de 30-32°C.

COMPOSITION

Le décanoate de fluphénazine injectable contient 25 mg/ml de décanoate de fluphénazine comme solution dans de l'huile de sésame. L'alcool benzylique 1,2% (v / v) est ajouté comme agent de conservation.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Protéger contre le gel et la lumière. Conserver à température ambiante entre 15-30 °C. Les portions non utilisées doivent être jetées 28 jours après la ponction initiale. Conserver dans son emballage d'origine jusqu'au moment d'en disposer.

PRÉSENTATION

Le décanoate fluphénazine injectable est présenté en flacons silex de 5 ml avec capuchons amovibles « flip-off » blancs, conditionnés en boîtes individuelles ou en boîtes de 5.

PHARMACOLOGIE

Des doses uniques de décanoate de fluphénazine ont entraîné des effets pharmacologiques prolongés chez plusieurs espèces.

Le décanoate de fluphénazine a protégé les souris du groupe exposé à une toxicité induite par l'amphétamine. Les doses de 5, de 10 et de 20 mg/kg ont protégé 20, 30 et 50 % des souris, respectivement, des effets mortels de l'amphétamine. L'effet protecteur d'une seule dose a duré 21 jours.

L'administration de 35 mg/kg de décanoate de fluphénazine a inhibé de 50 à 60 % la réaction d'évitement conditionnée chez les rats. L'inhibition a été maximale, de deux à dix jours après l'injection. Le comportement d'évitement conditionné était inhibé de 25 %, de 50 à 55 jours après l'injection, ce qui indique que ce comportement retourne très lentement à ce qu'il était initialement. Deux injections ultérieures, à un mois d'intervalle, ont permis de maintenir l'inhibition de 50 à 70 % de la réaction d'évitement conditionnée.

L'administration de 5 et de 10 mg/kg de décanoate de fluphénazine a entraîné l'inhibition du comportement stéréotypé induit par l'apomorphine chez les rats pendant 10 et 21 jours, respectivement.

Le décanoate de fluphénazine à 8,6 mg/kg a protégé les chiens des effets émétiques de l'apomorphine pendant une période allant jusqu'à 28 jours.

Le décanoate de fluphénazine a également provoqué la sédation et l'ataxie chez les chiens ainsi qu'un abaissement de la température rectale. Le médicament a également entraîné une hypotension modérée chez les chiens non anesthésiés, une hypotension reliée à la dose chez les chiens anesthésiés et une hypotension marquée chez les chats curarisés, anesthésiés.

Les études pharmacocinétiques portant sur le décanoate de fluphénazine chez les chiens ont montré que la vitesse d'excrétion dépend de la vitesse de libération à partir du point d'injection. Le décanoate de fluphénazine est hydrolysé par les estérases plasmatiques en fluphénazine et apparaît dans la bile sous forme de glycuconjugué de la 7-hydroxy-fluphénazine. On ne trouve dans l'urine que de 1 à 3 % de la dose administrée par voie intramusculaire, le reste étant excrété dans les fèces. Le captage de la fluphénazine marquée au ¹⁴C dans le cerveau ne révèle aucun emplacement frappant.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	s.c.	510
Rat	i.p.	750, 960, 820
Rat	s.c.	968

Toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Voie	Doses (mg/Kg/semaine)	Durée	Remarques
Rat	s.c.	30, 10, 3	3 mois	Dépression proportionnelle à la dose. Retard de la croissance, réversible à l'arrêt du traitement. Aucun signe morphologique de toxicité.
Rat	s.c.	50, 25, 10	3 mois	Catalepsie après injection. Dans le groupe recevant 10 mg/kg/semaine, 1 mâle sur 10 s'est rétabli le 3 ^e jour. Dans le groupe recevant 25 mg/kg/semaine, 1 mâle sur 10 s'est rétabli le 3 ^e jour. Dans le groupe recevant 50 mg/kg/semaine, 5 mâles sur 10 se sont rétablis le 5 ^e jour.
Chien	s.c.	90, 30, 10	3 mois	Diminution de l'activité, myosis, prolapsus de la membrane nictitante et tremblements, s'atténuant avec le temps. Aucun signe morphologique de toxicité.
Chien	s.c.	10	3 mois	Aucun cas de catalepsie, aucune anomalie histologique.
Rat	s.c.	30, 10, 3	6 mois	Diminution de l'activité et apathie (non reliées à la dose). Diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture. Légère hypertrophie des glandes mammaires et lactation. Augmentation du poids de l'hypophyse chez les mâles. Diminution du poids des surrénales chez les femelles.

Études sur la reproduction

Espèce	Sexe	Dose (mg/kg)	Voie	Temps de l'administration	Remarques
Lapin	F	0,84, 5,6	s.c	6 ^e jour de gestation	Aucun effet tératogène. Trouble possible de nidation. Retard de l'ossification chez les animaux prenant la dose élevée (peut être attribuable à d'autres facteurs).
Rat	F	0,5, 2,5	s.c	Une fois par semaine; 2 semaines avant l'accouplement et tout au long de la période de gestation et de lactation.	Diminution de l'indice de fertilité dans le groupe recevant 2,5 mg/kg/semaine. L'étude de suivi a montré une spermatogenèse normale et la présence d'un grand nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme.
	M	0,5, 2,5	s.c	Une fois par semaine; 10 semaines avant l'accouplement.	
Rat	F	0,5, 2,5	s.c	8 ^e jour de gestation	Aucun changement ni effet tératogène sur le développement du fœtus.
Rat	F	0,5, 2,5	s.c	15 ^e jour de gestation	Aucun effet indésirable important observé.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Ayd, F.J. Depot fluphenazines: Twelve years' experience - An overview, publié sous la direction de Frank J. Ayd, Baltimore: Ayd Medical Communications, c1978, p. 136 à 158.
- 2) Babiker, I.E. Comparative efficacy of long-acting depot and oral neuroleptic medications in preventing schizophrenic recidivism, *J Clin Psychiat*, 48 : 94-97, 1987.
- 3) Brown, W.A. et Silver, M.A. Serum neuroleptic levels and clinical outcome in schizophrenic patients treated with fluphenazine decanoate, *J Clin Psychopharmacol*, 5 : 143-147, 1985.
- 4) Casey, D.E. Tardive dyskinesia dans : Meltzer HY (éd.), *Psychopharmacology: The third generation of progress*, Raven Press, New York, 1411-1419, 1987.
- 5) Chouinard, G. et coll. Fluphenazine enanthate and fluphenazine decanoate in the treatment of schizophrenic outpatients: Extrapyramidal symptoms and therapeutic effect, *Amer J Psychiat*, 139 : 312-318, 1982.
- 6) Comaty, J.E. et Janicak, P.G. Depot neuroleptics, *Psychiat Ann*, 17 : 491-496, 1987.
- 7) Curson, D.A. et coll. Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic outpatients: The Seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial, *Brit J Psychiat*, 146 : 464-480, 1985.
- 8) Davis, J.M. et Andriukaitis, S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment, *J Clin Psychopharmacol*, 6 (suppl. 1) : S2-S10, 1986.
- 9) Gaby, N. et coll. Experience with fluphenazine decanoate in the management of chronic schizophrenic outpatients, *N C Med J*, 43 : 641-644, 1982.
- 10) Glazer, W.M. Depot fluphenazine: Risk/benefit ratio, *J Clin Psychiat*, 45 (5, 2e partie) : 28-35, 1984.
- 11) Imlah, N.W. et Murphy, K.P. The outcome of 14 years' continuous treatment with fluphenazine decanoate Dans : *Schizophrenia: New pharmacological and clinical developments*, publié sous la direction de A.A. Schiff, sir Martin Roth et H.L. Freeman, London: Royal Society of Medicine Services Limited : 35-45,1985.
- 12) Jann, M.W. et coll. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics, *Clin Pharmacokinet*, 10 : 315-333, 1985.

- 13) Jayaram, G. et coll. Relapse in chronic schizophrenics treated with fluphenazine decanoate is associated with low serum neuroleptic levels, *J Clin Psychiat*, 47 : 247-248, 1986.
- 14) Johnson, D. Observations on the use of long-acting depot neuroleptic injections in the maintenance therapy of schizophrenia, *J Clin Psychiat*, 45 : 13-21, 1984.
- 15) Kane, J.M. Antipsychotic drug side effects: Their relationship to dose, *J Clin Psychiat*, 46 (5, 2e section) : 16-21, 1985.
- 16) Kane, J.M. The use of depot neuroleptics: Clinical experience in the United States, *J Clin Psychiat*, 45 (5, 2e partie) : 5-12, 1984.
- 17) Kane, J.M. Dosage strategies with long-acting injectable neuroleptics, including haloperidol decanoate, *J Clin Psychopharmacol*, 6 (suppl. 1) : 20S-23S, 1986.
- 18) Marder, S.R. Depot neuroleptics: Side effects and safety, *J Clin Psychopharmacol*, 6 (suppl. 1) : 24S-29S, 1986.
- 19) Tan, C.T. et coll. The use of fluphenazine decanoate (Modecate) depot therapy in outpatient schizophrenics - A retrospective study, *Singapore Med J*, 22 : 214-218, 1981.
- 20) Monographie de produit. Modecate® et Modecate® Concentrate (Fluphenazine Decanoate) Injection. Squibb Canada, Révisé le 10 juillet 1991.