

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MODECATE* CONCENTRÉ

(Décanoate de fluphénazine)

Injection à 100 mg/mL

Neuroleptique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

* M.C. de Bristol-Myers Squibb Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 128970

Date de préparation:
22 juillet 1980

Date de révision
23 juillet 2009

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MODECATE CONCENTRÉ

(Décanoate de fluphénazine)

Injection à 100 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Neuroleptique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les effets de MODECATE CONCENTRÉ (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 retard. 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 déprimeurs 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.

PHARMACOCINÉTIQUE

Comme c'est le cas pour tous les neuroleptiques, la pharmacocinétique de la fluphénazine varie d'un patient à un autre.

La fluphénazine est fortement métabolisée, car elle subit un métabolisme hépatique de « premier passage » et elle est excrétée dans l'urine et dans les fèces. La fluphénazine se lie fortement aux protéines plasmatiques (à plus de 90 %).

L'estérification de la fluphénazine par un acide gras à longue chaîne et sa dissolution dans de l'huile de sésame retarde sa diffusion et la disponibilité du médicament libre libéré du dépôt huileux. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 24 heures suivant l'injection intramusculaire du décanoate de fluphénazine. Son début d'action survient entre 24 et 72 heures après l'injection et les effets du médicament sur les symptômes psychotiques deviennent notables en l'espace de 48 à 96 heures. La

demi-vie sérique du décanoate de fluphénazine est d'environ 7 à 10 jours.

Les phénothiazines traversent la barrière hémato-encéphalique, pénètrent facilement dans le placenta et ne peuvent être extraites par dialyse. On ne sait pas si la fluphénazine est présente dans le lait maternel. Toutefois, on a signalé que d'autres phénothiazines étaient excrétées dans le lait maternel.

INDICATIONS

Adultes :

MODECATE CONCENTRÉ (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).

Le décanoate de fluphénazine n'est pas indiqué dans le traitement des patients psychotiques très agités ou des patients psychonévrotiques.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Le décanoate de fluphénazine n'est pas indiqué dans le traitement des personnes âgées agitées ou confuses.

Enfants (<18 ans)

Le décanoate de fluphénazine n'est pas destiné aux enfants âgés de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

MODECATE CONCENTRÉ (décanoate de fluphénazine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux ingrédients actifs et inactifs;
- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres phénothiazines, incluant la fluphénazine. On ne devrait pas leur administrer de décanoate de fluphénazine, en raison du risque de réactions de sensibilité croisée;
- 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;
- Patients souffrant d'insuffisance rénale, de phéochromocytome ou présentant des troubles cardiovasculaires graves;
- Patients comateux;
- Patients souffrant d'une grave dépression;
- Patients recevant des doses élevées de dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, narcotiques, hypnotiques, etc.);
- Patients présentant une dyscrasie;
- Patients présentant des lésions hépatiques.

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, particulièrement au cours des premiers jours de traitement. Une potentialisation des effets de l'alcool peut également se produire.

Allongement de l'intervalle QT

Comme d'autres neuroleptiques, MODECATE a été associé à de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT. Les neuroleptiques phénothiaziniques peuvent potentialiser l'allongement de l'intervalle QT et ainsi accroître le risque d'arythmies ventriculaires graves comme la torsade de pointes, maladie pouvant être mortelle (mort subite).

Le risque d'allongement de l'intervalle QT est surtout accru en présence de bradycardie, d'hypokaliémie et d'allongement congénital ou acquis (c.-à-d. d'origine médicamenteuse) de l'intervalle QT (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** : Allongement de l'intervalle QT). De même, l'administration concomitante de MODECATE et d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT devrait être évitée (pour de plus amples renseignements, voir **Intéactions Médicamenteuses : Médicaments qui allongent l'intervalle QT**).

Grossesse

L'innocuité du médicament chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Par conséquent, on ne devrait pas administrer MODECATE CONCENTRÉ (décanoate de fluphénazine) à des femmes en âge de procréer, surtout pendant le premier trimestre de la grossesse à moins que, de l'avis du médecin, les avantages escomptés pour la patiente ne dépassent les risques pour le fœtus.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du décanoate de fluphénazine chez les enfants n'ont pas été établies. C'est pourquoi l'utilisation du décanoate de fluphénazine n'est pas conseillée chez cette population (voir **INDICATIONS**).

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.

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. Le risque de manifester ce syndrome et la probabilité qu'il devienne irréversible semblent plus

élevés au fur et à mesure que le traitement se prolonge et que la dose cumulative totale de neuroleptiques administrés augmente. Toutefois, le syndrome peut survenir, bien que ce soit beaucoup moins fréquent, après des périodes de traitement relativement courtes par de faibles doses.

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.

Si des signes et des symptômes de dyskinésie tardive se manifestent chez un patient prenant des neuroleptiques, on devrait considérer l'abandon du traitement. Toutefois, certains patients peuvent avoir besoin d'un tel traitement malgré la présence du syndrome.

Syndrome malin des neuroleptiques (hyperthermie accompagnée de réactions extrapyramidales et de troubles du système nerveux autonome; hyperpyrexie induite par les neuroleptiques)

Le syndrome malin des neuroleptiques est un ensemble potentiellement mortel de symptômes qui a été observé avec l'emploi d'antipsychotiques.

Les manifestations cliniques du SMN sont hyperthermie, raideur musculaire, altération de l'état mental et signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). D'autres signes cliniques peuvent également se manifester : taux élevé de créatine phosphokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë.

Pour poser le diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une affection grave (p. ex., une pneumonie, une infection généralisée, etc.) et des signes et des symptômes extrapyramidaux non traités ou mal traités. Lors du diagnostic différentiel, il faut envisager également la possibilité d'un syndrome anticholinergique central, d'un coup de chaleur, d'une fièvre médicamenteuse et d'une atteinte primitive du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) arrêt immédiat de tous les antipsychotiques, dont MODECATE CONCENTRÉ, et de tout autre médication non essentielle; 2) traitement symptomatique intensif et surveillance médicale; 3) traitement des affections concomitantes graves pour lesquelles il existe un traitement spécifique. Il n'y a pas de consensus quant au traitement médicamenteux d'un SMN non compliqué.

Si le patient a besoin d'un traitement antipsychotique après s'être rétabli du SMN, la reprise éventuelle d'un traitement médicamenteux doit être évaluée soigneusement. Il faut également surveiller le patient de très près, car des récidives de SMN ont été rapportées.

Événements vasculaires cérébraux (AVC compris) chez les patients âgés atteints de démence

Chez les patients âgés atteints de démence, certains neuroleptiques atypiques accroissent le risque d'événements vasculaires cérébraux, tels que l'AVC et l'accès ischémique transitoire, ainsi que le risque de décès, comparativement au placebo. La raison de ce risque accru est inconnue. Comme le lien entre l'augmentation du risque et la prise d'autres neuroleptiques ne peut être exclu, la fluphénazine doit être administrée avec prudence aux patients âgés atteints de démence.

Autres mises en garde

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, particulièrement au cours des premiers jours de traitement. Une potentialisation des effets de l'alcool peut également se produire (voir Renseignements destinés aux patients).

PRÉCAUTIONS

Effets sur le système nerveux autonome, y compris variations de la tension artérielle et iléus paralytique (voir aussi RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Système nerveux autonome)

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 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 déprimeurs du système nerveux central.

Les effets des agents anticholinergiques peuvent être accentués chez les patients recevant 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.

La fluphénazine devrait être utilisée avec prudence chez les patients exposés à une très grande chaleur ou à des insecticides à base de phosphore, chez ceux ayant des antécédents de troubles convulsifs (puisqu'on a signalé des cas de crises tonico-cloniques chez les patients sous fluphénazine) et chez les sujets présentant des troubles médicaux particuliers comme une insuffisance mitrale ou d'autres maladies cardiovasculaires ou un phéochromocytome.

Dyscrasie sanguine, atteinte hépatique (voir aussi RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Effets hématologiques et RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Effets hépatiques)

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.

Au cours d'un traitement prolongé, il faut tenir compte du risque de lésions hépatiques, de formation de dépôts dans le cristallin et la cornée, de manifestation d'une rétinite pigmentaire et d'une dyskinésie irréversible.

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 reçoivent de la fluphénazine estérifiée et chez qui on n'avait décelé aucun signe clinique de lésions hépatiques. Toutefois, ce phénomène se produit parfois lors d'un traitement par une phénothiazine.

Convulsions

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.

Sensibilité croisée

En raison du risque de sensibilité croisée, MODECATE CONCENTRÉ (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.

Pneumonie silencieuse

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.

Élévations des taux de prolactine

Les neuroleptiques élèvent les concentrations de prolactine; cette élévation persiste au cours de l'administration prolongée. On a observé une augmentation du nombre de néoplasies mammaires chez les rongeurs après une administration prolongée de neuroleptiques. Toutefois, ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées à ce jour n'ont établi un lien entre l'administration prolongée de ces médicaments et la tumorigénèse mammaire.

Interactions médicamenteuses

Médicaments qui allongent l'intervalle QT : L'administration de médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, ainsi que tout médicament susceptible de causer un déséquilibre électrolytique ou une augmentation de la concentration sanguine de fluphénazine, devrait être évitée (voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Les médicaments qui allongent l'intervalle QT comprennent les suivants : dofétilide, sotalol, quinidine, autres antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques (p. ex. mésoridazine, thioridazine, chlorpromazine, dropéridol, pimozide), sparfloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine, halofantrine, méfloquine, pentamidine, trioxyde d'arsenic, lévaccétilméthadol, mésylate de dolasétron, probucol ou tacrolimus. MODECATE ne doit pas être associé à des médicaments dont l'un des effets pharmacodynamiques est l'allongement de l'intervalle QT et que cet effet est décrit à l'intérieur des sections contre-indication ou mise en garde de la monographie.

Dépresseurs du SNC, alcool, analgésiques : La réponse du patient à l'alcool et à d'autres dépresseurs du SNC tels que les hypnotiques, les sédatifs ou les analgésiques puissants, peut être exacerbée lors de la prise simultanée de MODECATE CONCENTRÉ. L'administration concomitante d'analgésiques narcotiques peut entraîner l'hypotension ainsi qu'une dépression du SNC ou une dépression respiratoire.

(voir CONTRE-INDICATIONS).

Antidépresseurs tricycliques : Les phénothiazines altèrent le métabolisme des antidépresseurs tricycliques. On observe alors une élévation des concentrations sériques des agents tricycliques et des phénothiazines. Les effets sédatifs et antimuscariniques peuvent être potentialisés ou prolongés. Les agents tricycliques peuvent augmenter le risque d'arythmies.

Lithium : On a rarement signalé des cas de neurotoxicité lors de l'utilisation concomitante de la fluphénazine.

Inhibiteurs de l'ECA, diurétiques thiazidiques : L'hypotension peut survenir en présence d'une activité pharmacologique additive ou synergique.

Antihypertenseurs : L'effet antihypertenseur de la guanéthidine, de la clonidine et probablement des autres antihypertenseurs adrénolytiques peut être inhibé. La clonidine peut diminuer l'activité neuroleptique des phénothiazines.

Bêta-bloquants : Les concentrations plasmatiques des deux médicaments peuvent être accrues. Lors de leur administration concomitante, on recommande donc de réduire la dose des deux médicaments.

Métrizamide : Les phénothiazines peuvent prédisposer les patients aux convulsions induites par le métrizamide. Il faudrait interrompre le traitement 48 heures avant la myélographie et ne le reprendre qu'après une période d'au moins 24 heures.

Épinéphrine et autres agents sympathomimétiques : Les phénothiazines peuvent contrecarrer l'effet de l'adrénaline et des autres agents sympathomimétiques et peuvent entraîner une hypotension grave.

Antiparkinsoniens : Les phénothiazines peuvent altérer l'effet antiparkinsonien des médicaments antiparkinsoniens dopaminergiques tel que les agonistes de la dopamine et la L-dopa.

Agents anticholinergiques, antimuscariniques : Le blocage cholinergique peut être amplifié lorsque MODECATE CONCENTRÉ est administré en concomitance avec des agents anticholinergiques, particulièrement chez les personnes âgées. Les effets antimuscariniques peuvent être potentialisés ou prolongés. Il est nécessaire d'exercer une surveillance étroite et d'adapter la posologie avec prudence lorsqu'on administre MODECATE CONCENTRÉ en même temps que des agents anticholinergiques ou antimuscariniques.

Anticonvulsivants : L'effet anticonvulsivant peut être altéré par MODECATE CONCENTRÉ.

Anticoagulants : Les phénothiazines peuvent altérer les effets des anticoagulants.

Antidiabétiques : Les phénothiazines ont été rarement associées à la perte de l'équilibre de la glycémie chez les patients souffrant de diabète.

Cimétidine : La cimétidine peut réduire les concentrations plasmatiques des phénothiazines.

Antiacides, agents antidiarrhéiques : L'administration concomitante de ces médicaments peut altérer l'absorption. L'administration d'antiacides devrait se faire au moins 1 heure avant la prise de fluphénazine ou de 2 à 3 heures après.

Amphétamine, agents anorexigènes : L'administration concomitante peut produire des effets pharmacologiques antagonistes.

Sevrage brusque

En général, les phénothiazines n'entraînent pas de dépendance psychique; toutefois, on a signalé la gastrite, des nausées et des vomissements, des étourdissements et des tremblements après l'arrêt brusque d'un traitement à doses élevées. Les rapports laissent entendre que ces symptômes peuvent être réduits si l'administration concomitante des agents antiparkinsoniens est maintenue pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par une phénothiazine.

Personnes âgées

Les neuroleptiques devraient être utilisés avec prudence chez les personnes âgées (de plus de 60 ans), car elles sont exposées à un risque accru de manifester des effets indésirables.

Les doses les plus faibles (de 1/4 à 1/3 de la dose administrée chez les jeunes adultes) devraient être suffisantes pour la plupart des personnes âgées. On devrait suivre de près la réponse de ces patients au traitement et adapter la dose en conséquence. Si l'on doit majorer la dose, il faut le faire de façon graduelle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Renseignements destinés aux patients

Étant donné le risque de dyskinésie tardive chez certains patients exposés de façon prolongée aux neuroleptiques, il est conseillé de transmettre des renseignements complets sur ce risque, si cela est possible, à tous les patients chez lesquels on envisage une utilisation de longue durée. Avant d'informer les patients et/ou leurs tuteurs, il faut évidemment tenir compte des circonstances cliniques et de la capacité du patient à comprendre l'information fournie.

On devrait également mettre en garde les patients contre le fait que la fluphénazine peut 1) altérer leur capacité d'exécuter certaines activités nécessitant leur vigilance ou leur coordination physique, 2) amplifier les effets de l'alcool, des barbituriques ou d'autres déprimeurs du SNC et 3) augmenter leur vulnérabilité lorsqu'ils sont exposés à des températures extrêmes, qui pourraient mener à une hyperthermie ou à une hypothermie.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Système nerveux central

(i) Symptômes extrapyramidaux

Les épisodes indésirables le plus souvent signalés lors de l'administration des phénothiazines sont les symptômes extrapyramidaux incluant le pseudoparkinsonisme (tremblements, rigidité, etc.), la dystonie, la dyskinésie, l'acathisie, les crises oculogyres, l'opisthotonos et l'hyperréflexie. Le plus souvent ces symptômes extrapyramidaux sont réversibles, ils peuvent toutefois être persistants. Quel que soit le dérivé des phénothiazines administré, l'incidence et la gravité de tels épisodes dépendent davantage de la sensibilité de chaque patient que d'autres facteurs, mais la dose et l'âge du patient sont aussi des facteurs déterminants.

MODECATE CONCENTRÉ (décanoate de fluphénazine) entraîne une incidence plus élevée de réactions extrapyramidales que les dérivés moins puissants de la pipérazine ou que les phénothiazines en chaîne linéaire comme la chlorpromazine. Les réactions extrapyramidales ont tendance à survenir dans les premiers jours qui suivent l'injection du décanoate de fluphénazine. La prudence est de mise chez les sujets présentant des réactions extrapyramidales marquées lors de l'administration de phénothiazines par voie orale ou de médicaments similaires, particulièrement chez les femmes âgées. Comme ces réactions peuvent être inquiétantes, il faut prévenir et rassurer le patient. Ces symptômes peuvent habituellement être maîtrisés par l'administration de médicaments anticholinergiques ou antiparkinsoniens (comme le mésylate de benztrépine) et, par la suite, par la réduction de la dose.

On peut prendre en considération l'administration prophylactique d'un médicament antiparkinsonien, bien que sa valeur thérapeutique n'ait pas encore été établie.

(ii) Dyskinésie tardive (voir MISES EN GARDE – Dyskinésie Tardive)

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. La gravité du syndrome et l'ampleur de l'atteinte varient considérablement d'un patient à l'autre.

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 peut se produire 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, particulièrement 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. La baisse de la dose jusqu'à la dose efficace la plus faible ou l'interruption du traitement aussi longtemps que possible continue d'être l'option la plus logique. Chez les patients sous traitement prolongé, on devrait envisager l'administration de la plus faible dose et d'un traitement de la plus courte durée qui produisent une réponse clinique satisfaisante. Le maintien du

traitement devrait être réévalué à intervalles réguliers.

(iii) Autres effets sur le SNC

La somnolence ou la léthargie, s'ils se manifestent, peuvent dicter une réduction des doses. 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 les 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, la fièvre, 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 des neuroleptiques et amorcer un traitement symptomatique vigoureux puisque le syndrome peut entraîner la mort (voir MISES EN GARDE, Syndrome Malin des Neuroleptiques).

Allongement de l'intervalle QT :

Les effets indésirables associés à la classe des phénothiazines sont les suivants : allongement de l'espace QT, arythmies ventriculaires, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, arrêt cardiaque, torsades de pointes et mort subite inexplicée (voir MISES EN GARDE : Allongement de l'intervalle QT et PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses).

Événements vasculaires cérébraux :

Au cours d'essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlés par placebo, le risque d'événements vasculaires cérébraux, tels que l'AVC et l'accès ischémique transitoire, ainsi que le risque de décès se sont révélés environ trois fois plus élevés chez les patients atteints de démence qui étaient traités par certains neuroleptiques atypiques que chez ceux recevant le placebo. La fluphénazine doit être administrée avec prudence aux patients âgés atteints de démence (voir MISES EN GARDE : Événements vasculaires cérébraux [AVC compris] chez les patients âgés atteints de démence).

Système nerveux autonome

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

Les patients qui souffrent de phéochromocytome, d'insuffisance vasculaire cérébrale ou d'insuffisance rénale, ou d'une insuffisance grave de la réserve cardiaque telle l'insuffisance mitrale, semblent être particulièrement sujets aux réactions d'hypotension après l'administration de dérivés des phénothiazines. Par conséquent, il faut suivre de près l'état de ces patients lors de l'administration.

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, mais elles peuvent habituellement 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.

Effets métaboliques et endocriniens

Les effets suivants se sont produits chez certains patients traités par des phénothiazines : changement du poids, œdème périphérique, hyponatrémie, syndrome de la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, 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 prurit, 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

On a observé les effets suivants lors du traitement par des dérivés des phénothiazines : leucopénie, agranulocytose, purpura thrombopénique ou non, éosinophilie et pancytopenie. En cas de douleurs à la bouche, aux gencives ou à la gorge, en présence de symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures et en cas de dépression cellulaire confirmée par la numération des leucocytes, il faut interrompre le traitement et prendre immédiatement les mesures qui s'imposent.

Effets hépatiques

L'atteinte hépatique, caractérisée par un ictère cholestatique, 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 et d'une hépatite, chez les patients recevant l'énanthate de fluphénazine (un ester très voisin).

Autres

Certains patients psychotiques hospitalisés, recevant des phénothiazines, sont morts soudainement, de façon inattendue et inexplicée. 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 habituellement révélé une pneumonie aiguë foudroyante ou une pneumopathie inflammatoire, l'aspiration du contenu gastrique ou des lésions intramyocardiques.

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

Les réactions indésirables suivantes ont aussi été signalées lors de l'administration des dérivés des phénothiazines : fièvre, vomissements, syndrome évoquant le lupus érythémateux disséminé, hypotension assez grave pour entraîner un arrêt cardiaque d'issue fatale, modifications 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. La dépression du SNC peut évoluer vers le coma avec aréflexie. L'agitation, la confusion et l'excitation peuvent se manifester chez les patients présentant une intoxication précoce ou légère. On devrait arrêter l'administration du médicament et amorcer un traitement symptomatique et de soutien. 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. Jusqu'à plusieurs heures après un surdosage par voie orale, on devrait essayer d'effectuer un lavage gastrique, suivi de l'administration de charbon activé et d'un cathartique.

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, U.S.P. **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.

On peut traiter les symptômes extrapyramidaux par des agents antiparkinsoniens administrés pendant plusieurs semaines. On devrait arrêter graduellement le traitement antiparkinsonien afin d'éviter la manifestation de symptômes extrapyramidaux de rebond.

Le peu d'expérience indique que les phénothiazines ne peuvent être dialysées. L'hémodialyse, la dialyse péritonéale, les transfusions d'échange et la diurèse forcée sont inefficaces en cas d'intoxication par des phénothiazines.

Pour obtenir les plus récents renseignements sur la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

MODECATE CONCENTRÉ (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. MODECATE CONCENTRÉ ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

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

Comme fluphénazine à effet retard 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.

Adultes

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg à 12,5 mg. Une dose initiale de 12,5 mg est généralement bien tolérée.

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 a recommandé d'interrompre le neuroleptique administré par voie orale sur une période de une semaine, avant d'amorcer le traitement par la fluphénazine à effet retard.

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 des fluphénazines retard varient davantage.

On peut administrer MODECATE CONCENTRÉ (100 mg/mL) lorsque les patients éprouvent des douleurs lors de l'injection d'un grand volume de solution ou lorsqu'il est souhaitable d'injecter un plus petit volume.

Personnes âgées

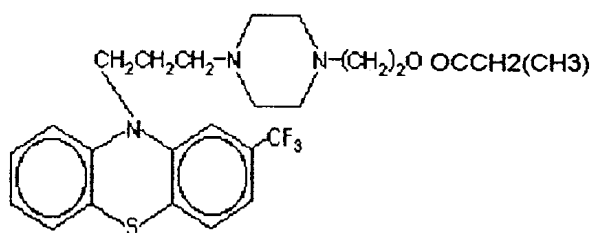
La dose-test initiale suggérée est de 2,5 mg et il faut ensuite l'adapter graduellement selon la réponse du patient. Les doses d'entretien les plus faibles (de 1/4 à 1/3 de la dose administrée chez les jeunes adultes) sont suffisantes chez la plupart des personnes âgées.

Patients à mauvais risque

Modécate est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux phénothiazines (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients souffrant de troubles qui prédisposent à des réactions exagérées (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS), on peut amorcer avec prudence le traitement par le chlorhydrate de fluphénazine par voie orale ou parentérale. Lorsqu'on a obtenu les effets pharmacologiques souhaités et qu'on a atteint une dose appropriée, une dose équivalente de MODECATE peut être administrée. La réponse du patient dicte les adaptations posologiques ultérieures.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

<u>Nom commercial</u> :	MODECATE CONCENTRÉ
<u>Nom propre</u> :	Décanoate de fluphénazine
<u>Nom chimique</u> :	4-[3-[2-(trifluorométhyl)-10H-phénothiazine-10-yl]propyl]-1-pipérazine-éthanol
<u>Formule développée</u> :	



<u>Formule empirique</u> :	$C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$
<u>Poids moléculaire</u> :	591,79

<u>Description</u> :	Le décanoate de fluphénazine est insoluble dans l'eau et sensible à la lumière.
<u>Entreposage</u> :	Conserver MODECATE CONCENTRÉ à la température ambiante, à l'abri de la lumière. Craint le gel et la très grande chaleur.

PRÉSENTATION

MODECATE CONCENTRÉ est présenté en ampoules de 1 mL renfermant 100 mg/mL de décanoate de fluphénazine dans de l'huile de sésame. L'alcool benzylique à 1,5 % y est ajouté comme agent de conservation.

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. La captage de la fluphénazine marquée au ^{14}C 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 3e jour. Dans le groupe recevant 25 mg/kg/semaine, 1 mâle sur 10 s'est rétabli le 3e jour. Dans le groupe recevant 50 mg/kg/semaine, 5 mâles sur 10 se sont rétablis le 5e 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.

Reproduction

Espèce	Sexe	Dose (mg/kg)	Voie	Administration	Remarques
Lapin	F	0,84, 5,6	s.c.	6e 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. Une fois par semaine; 10 semaines avant l'accouplement.	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.	8e jour de gestation	
Rat	F	0,5, 2,5	s.c.	15e jour de gestation	Aucun changement ni effet tératogène sur le développement du fœtus.
Rat	F	0,5, 2,5	s.c.	15e 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. Tatro (éd.), *Drug Interaction Facts*, Lippincott, St. Louis, 1990.
21. Reynolds (éd.), *Anxiolytic Sedatives Hypnotics and Neuroleptics*, p. 706-711; 739-740 dans *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*, Pharmaceutical press, Londres, 1989.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

MODECATE* CONCENTRÉ (décanoate de fluphénazine) Injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la mise en marché de MODECATE* CONCENTRÉ au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur MODECATE* CONCENTRÉ. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

DONNÉES DE BASE SUR CE MÉDICAMENT

Indications de ce médicament :

MODECATE* CONCENTRÉ appartient à un groupe de médicaments appelés neuroleptiques (médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux associés à une psychose).

MODECATE* CONCENTRÉ est indiqué dans le traitement des symptômes de la schizophrénie, tels que hallucinations (entendre des sons et voir des choses qui n'existent pas), délire (fausses croyances basées sur une interprétation erronée de la réalité), méfiance inhabituelle et retrait émotionnel. Les personnes atteintes de cette maladie peuvent également se sentir déprimées, anxieuses ou tendues.

Informez-vous auprès de votre médecin si vous avez des questions sur les raisons pour lesquelles MODECATE* CONCENTRÉ vous a été prescrit.

Effets de ce médicament :

Les neuroleptiques agissent sur les substances chimiques qui assurent la communication entre les cellules nerveuses (neurotransmetteurs). Ces substances chimiques sont la dopamine et la sérotonine. On ignore le mode d'action exact de MODECATE* CONCENTRÉ. Toutefois, il semblerait que le médicament rétablisse l'équilibre de la dopamine et de la sérotonine. MODECATE* CONCENTRÉ commence généralement à agir de 1 à 3 jours après l'injection, atteignant généralement son plein effet en 2 à 4 jours.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas recevoir MODECATE* CONCENTRÉ si :

- vous êtes allergique au décanoate de fluphénazine, aux phénothiazines (un type de neuroleptiques) ou à l'un des ingrédients du produit (voir la section « **Ingrédients non médicinaux** »). Les signes de réaction allergique comprennent les suivants : rash, démangeaisons,

essoufflement et gonflement du visage, des lèvres ou de la langue.

- vous êtes atteint d'un phéochromocytome, tumeur surrénalienne;
- vous êtes atteint de troubles cardiaques graves;
- vous êtes atteint de troubles hépatiques ou rénaux graves;
- vous consommez de grandes quantités d'alcool ou vous prenez certains médicaments, tels que des barbituriques, des narcotiques et des hypnotiques;
- vous êtes atteint de troubles sanguins;
- vous avez subi des lésions cérébrales.

MODECATE* CONCENTRÉ ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.

Ingrédient médicinal :

décanoate de fluphénazine

Ingrédients non médicinaux :

La solution contient de l'huile de sésame. De l'alcool benzylique à 1,5 % y est ajouté comme agent de conservation.

Présentation :

MODECATE* CONCENTRÉ doit être injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Une ampoule de MODECATE* CONCENTRÉ renferme 100 mg/mL de décanoate de fluphénazine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Lors de différentes études, divers médicaments de la même classe que MODECATE CONCENTRÉ ont été associés à une augmentation du taux de mortalité chez les patients âgés atteints de démence. MODECATE CONCENTRÉ n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

Avant de recevoir MODECATE* CONCENTRÉ, vous devez prévenir votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) ou encore des produits naturels;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ou vasculaire ou avez des antécédents de ces maladies;
- vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire;
- vous avez une tension artérielle anormale ou un rythme cardiaque lent;
- vous êtes une personne âgée atteinte de démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales causée par la maladie d'Alzheimer ou d'autres troubles);
- vous présentez des mouvements musculaires involontaires et irréguliers, en particulier au niveau du visage;

- vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou prévoyez le devenir; vous ne devez pas recevoir MODECATE* CONCENTRÉ à moins d'en avoir discuté avec votre médecin;
- vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire;
- vous avez des antécédents d'évanouissements ou de convulsions;
- vous présentez un cancer du sein ou avez des antécédents de cancer du sein;
- vous êtes atteint d'une tumeur surrénalienne ou avez des antécédents de tumeur surrénalienne;
- vous consommez de l'alcool ou des drogues à usage récréatif;
- vous avez des antécédents de toxicomanie;
- vous êtes exposé à une très grande chaleur;
- vous devez subir une chirurgie ou une intervention nécessitant l'utilisation d'anesthésiques;
- vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) ou encore des produits naturels.

Au cours des premiers jours de traitement par MODECATE* CONCENTRÉ, certaines personnes peuvent présenter des étourdissements ou une baisse de la vigilance. Vous ne devez pas conduire un véhicule, utiliser de la machinerie ou participer à des activités requérant de la vigilance avant d'être certain que MODECATE* CONCENTRÉ n'a pas d'effets sur votre organisme.

MODECATE* CONCENTRÉ peut également altérer la capacité de l'organisme à s'ajuster à des températures extrêmes, ce qui peut entraîner une hyperthermie ou une hypothermie (température corporelle au-dessus ou au-dessous des valeurs normales). Les symptômes sont notamment les suivants : raideur musculaire, confusion, pouls rapide ou irrégulier, tension artérielle rapide ou irrégulière et transpiration. Évitez de vous exposer à la chaleur, et parlez-en à votre médecin si vous pensez avoir été exposé à la chaleur.

Pendant la prise de MODECATE* CONCENTRÉ, vous devrez subir des analyses sanguines à l'occasion pour vérifier votre fonction hépatique. Des tests de la fonction rénale seront également effectués si vous devez prendre le médicament à long terme.

Pendant ou après un traitement à long terme par MODECATE* CONCENTRÉ, certains patients peuvent présenter des spasmes musculaires et des mouvements incontrôlés de la bouche, de la langue, du visage ou des mâchoires. Chez certains patients, cet effet secondaire pourrait **ne pas** disparaître après l'interruption du traitement par MODECATE* CONCENTRÉ. Avisez immédiatement votre médecin si vous présentez ces symptômes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez vos médecins, dentistes et pharmaciens que vous prenez MODECATE* CONCENTRÉ. Si vous prenez ou avez

pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre ou des produits naturels, ou si vous prévoyez prendre de tels produits, veuillez les en informer. Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera les médicaments que vous pouvez prendre avec MODECATE* CONCENTRÉ.

MODECATE* CONCENTRÉ peut augmenter les effets de l'alcool et des médicaments qui diminuent la capacité à réagir (p. ex. tranquillisants, analgésiques narcotiques et certains médicaments pour traiter les allergies, l'insomnie, les convulsions, la dépression et les troubles mentaux). Pendant votre traitement par MODECATE* CONCENTRÉ, vous devez éviter de boire de l'alcool et ne prendre que les médicaments prescrits par votre médecin.

Informez votre médecin si vous commencez à prendre ou cessez de prendre l'un des médicaments suivants :

- les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson comme la lévodopa, un agoniste dopaminergique, puisque ces médicaments peuvent diminuer l'effet de MODECATE* CONCENTRÉ;
- les médicaments pour le cœur (p. ex. antihypertenseurs, antiarythmiques [médicaments contre les troubles du rythme cardiaque]), puisque ces médicaments peuvent interagir avec MODECATE* CONCENTRÉ et faire baisser exagérément votre tension artérielle;
- les médicaments qui peuvent modifier l'activité électrique du cœur, notamment les médicaments contre la malaria, les troubles du rythme cardiaque et les allergies; les autres neuroleptiques; les antidépresseurs; les diurétiques (contre la rétention d'eau) ou les autres médicaments ayant des effets sur les sels de l'organisme (sodium, potassium, magnésium);
- les médicaments contre l'épilepsie et le diabète, les anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), les antiacides (p. ex. Pepto-Bismol, Maalox) et les anti diarrhéiques (p. ex. loperamide);
- le lithium, un médicament utilisé pour calmer les émotions et traiter les troubles mentaux;
- les agents anticholinergiques comme les médicaments utilisés pour traiter le côlon irritable, l'asthme ou l'incontinence;
- certains médicaments utilisés pour traiter des troubles ou des réactions allergiques mettant la vie en danger, p. ex. l'adrénaline;
- le métrizamide, utilisé lors de certains tests tels que les radiographies;
- les amphétamines, utilisées pour traiter l'hyperactivité avec déficit de l'attention;
- les sédatifs ou l'alcool.

Si vous devez subir une chirurgie, assurez-vous d'informer votre médecin que vous prenez MODECATE CONCENTRÉ puisque vous pourriez présenter un risque d'hypotension.

Les patients doivent éviter de s'exposer aux insecticides à base de phosphore.

pas reçu votre injection. Votre médecin vous indiquera ensuite quand prévoir votre prochain rendez-vous.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

MODECATE* CONCENTRÉ est habituellement administré par injection intramusculaire; toutefois, il peut également être administré par injection sous-cutanée (sous la peau). Votre médecin déterminera la posologie qui convient le mieux à vos besoins.

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg à 12,5 mg. Une deuxième dose pourrait vous être administrée de 4 à 10 jours après la première injection. Des doses plus faibles peuvent suffire chez les personnes âgées.

Selon votre réponse au médicament, votre médecin déterminera la dose et l'intervalle entre les injections qui vous conviennent.

MODECATE CONCENTRÉ ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Surdosage :

Une dose trop élevée de MODECATE CONCENTRÉ peut entraîner des étourdissements ou un évanouissement. Avoir très froid, présenter un rythme cardiaque rapide ou irrégulier, avoir des spasmes musculaires graves ou effectuer des mouvements involontaires sont d'autres symptômes possibles.

Si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée de MODECATE* CONCENTRÉ, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital le plus près.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous, vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin pour l'aviser que vous n'avez

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, MODECATE* CONCENTRÉ peut entraîner des effets secondaires. Ces effets secondaires sont généralement bénins et temporaires; toutefois, certains d'entre eux peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux. Plusieurs de ces effets secondaires sont liés à la dose. Il est donc important de déterminer avec votre médecin la dose qui vous convient. Si vous présentez des effets secondaires, parlez-en avec votre médecin.

Les effets indésirables les plus courants associés à MODECATE* CONCENTRÉ comprennent :

- insomnie/somnolence
- anxiété
- tremblements, altération de la fonction motrice ou de l'activité motrice, comme une légère raideur musculaire
- spasmes musculaires ou mouvements incontrôlés de la bouche, de la langue, du visage ou des mâchoires
- agitation
- étourdissements
- maux de tête
- constipation
- sécheresse de la bouche
- fièvre, nausées, perte d'appétit et vomissements
- variation du poids
- modifications du cycle menstruel et de la libido
- anomalies de la lactation chez la femme
- impuissance et augmentation du volume des seins chez l'homme
- vision trouble
- mictions plus fréquentes

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement pour obtenir un traitement médical
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Faible tension artérielle et étourdissements, particulièrement en se levant de la position couchée ou assise	√	
	Rash, démangeaisons, essoufflement ou gonflement du visage, des lèvres ou de la langue		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
Douleurs à la bouche, aux gencives ou à la gorge ou tout symptôme d'infection des voies respiratoires supérieures, fièvre d'origine inexpliquée ou démangeaisons		√	
Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées		√	
Rythme cardiaque rapide ou irrégulier		√	
Changement subit de l'état mental, faiblesse ou engourdissement soudains du visage, des bras ou des jambes, plus particulièrement d'un seul côté, troubles d'élocution ou de la vision, même de courte durée			√
Étourdissements, palpitations ou évanouissements		√	
Tremblements, raideur musculaire, spasmes, altération des mouvements volontaires, mouvement des yeux vers le haut, réflexes exagérés et salivation		√	
Raideur musculaire intense, transpiration accrue, fièvre, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, tension artérielle élevée ou basse, respiration difficile ou rapide, réduction de la production d'urine et confusion			√
Spasmes musculaires ou mouvements incontrôlés de la bouche, de la langue, du visage ou des mâchoires pouvant se produire après l'arrêt du traitement ou chez les patients recevant un traitement à long terme		√	
--			
Constipation; peut être un signe d'iléus paralytique (paralysie des intestins)		√	
Glaucome (augmentation de la pression intraoculaire)		√	
Convulsions, crises d'épilepsie généralisées			√
Pneumonie (infection des poumons, parfois sans symptômes)		√	
Enflure des mains ou des pieds		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu se manifestant pendant la prise de **MODECATE* CONCENTRÉ**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

MODECATE* CONCENTRÉ doit être conservé à la température ambiante et à l'abri de la lumière. Protéger du gel et de la chaleur excessive.

Garder MODECATE* CONCENTRÉ hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments, par l'entremise du Programme Canada Vigilance. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à

Canada Vigilance :

Téléphone sans frais : 1-866-234-2345

Télocopieur sans frais : 1-866-678-6789

En ligne :

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php

Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste :

Bureau national de Canada Vigilance

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Direction générale des produits de santé et des aliments

Santé Canada

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse www.bmscanada.ca ou en communiquant avec le fabricant, Bristol-Myers Squibb Canada, au 1-866-463-6267.

Ce dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 23 juillet 2009

MODECATE* CONCENTRÉ est une marque de commerce de Bristol-Myers Squibb Company, utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada. Les autres marques indiquées dans ce dépliant sont des marques de commerce de leur propriétaire respectif et non pas de Bristol-Myers Squibb Company.