

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TRILAFON DEKANOAT 108,2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: Perfenazindekanoat 108,2 mg tilsvarende 78,3 mg perfenazin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar viskøs gul oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kronisk schizofreni, psykoser, mani og paranoia. Behandlingen skal innledes med Trilafon tabletter for å klarlegge pasientens reaksjon på perfenazin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosene skal tilpasses individuelt og holdes på lavest mulig nivå.
Preparatet gis kun intramuskulært.

Etter å ha brakt symptomene under kontroll med Trilafon tabletter eller injeksjonsvæske, settes 1 ml dypt intramuskulært. Preparatet må ikke gis intravenøst. Effekten vil vanligvis være i 3-4 uker. God vedlikeholdsterapi oppnås med 1-2,0 ml hver 3. til 4. uke. For å oppnå lavest mulig effektiv dose, anbefales bruk av serumkonsentrasjonsmålinger.

4.3 Kontraindikasjoner

- Bevisstløshet.
- Redusert bevissthet forårsaket av akutt medikament eller rusmiddelintoksikasjon.
- Bloddyskrasier.
- Malignt neuroleptikasyndrom.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Initial, parenteralt og hos eldre må man være oppmerksom på faren for blodtrykksfall og kollaps (til behandling av hypertensive kriser brukes noradrenalin).

Ved langvarig antipsykotikumbehandling må vedlikeholdsdosen ikke være høyere enn strengt nødvendig og pasientene bør kontrolleres regelmessig hver 3. måned. Akutte ekstrapyramidale bivirkninger kan kontrolleres ved dosereduksjon og/eller innsettende behandling med antiparkinson

middel. Antiparkinson midler bør også brukes kortvarig profylaktisk ved doseringer som medfører stor risiko for slike bivirkninger. Man bør være observant overfor tidlige symptomer på tardive dyskinesier.

Legemidlet bør brukes med forsiktighet og dosen justeres ved behandling av pasienter med tromboflebitt, leversykdom, nedsatt respirasjonsfunksjon, myasthenia gravis, parkinson, epilepsi, diabetes mellitus, høy alder og demens.

Tilfeller av venøs tromboemboli (VTE) er blitt rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Ettersom pasienter behandlet med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Trilafon, og forebyggende tiltak iverksettes.

Økt dødelighet hos eldre med demens

Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre med demens, behandlet med antipsykotika har en liten økt risiko for død, sammenlignet med de som ikke fikk behandling. Tilgjengelig data er ikke tilstrekkelig til å kvantifisere risikoen, og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent. Trilafon er ikke godkjent til behandling av demensrelaterte adferdsforstyrrelser.

Siden fentiaziner kan forlenge QT-intervallet er forsiktighet anbefalt ved behandling av pasienter med hjerte- og karsykdom eller familieanamnese med forlenget QT-intervall. Samtidig bruk av andre neuroleptika bør unngås.

Forsiktighet tilrådes hos pasienter med takykardi og ikke-komplisert hjertesykdom, samt hos pasienter som behandles med antihypertensive midler. Forsiktighet må utvises hos pasienter med ubehandlet trangvinklet glaukom og tendens til urinretensjon.

Hyppige kontroller ved langtidsbehandling (hver 3. måned) med hensyn på utvikling av bivirkninger i form av tardive dyskinesier, munntørrehet, tann- og slimhinneskader og tendens til overvekt.

Kombinasjon med alkohol bør unngås.

Sikkerhet og effekt hos barn er ikke undersøkt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Hemmere av sentralnervesystemet/alkohol/analgetika:

Pasienters reaksjon på alkohol og andre sentralnervøse hemmere som f.eks. hypnotika, sedativa og sterke smertestillende midler kan forsterkes ved bruk av fentiaziner. Samtidig bruk av narkotiske analgetika kan forårsake hypotensjon i tillegg til hemming av sentralnervesystemet og respirasjonen.

Trisykliske antidepressiva:

Fentiaziner hemmer nedbrytning av mange antidepressiva. Serumkonsentrasjon av både antidepressiva og fentiazin økes. Sederende og antimuskarinerge effekter kan forsterkes eller forlenges. Trisykliske legemidler kan øke risikoen for arytmi.

ACE-hemmere/tiazid diuretika:

Hypotensjon kan forekomme som resultat av additiv eller synergistisk virkning.

Antihypertensiva:

Den antihypertensive virkningen av guanetidin, klonidin og muligens andre antiadrenergika kan blokkeres. Klonidin kan redusere den antipsykotiske virkningen av fentiaziner.

Betablokkere:

Plasmanivå av begge medikamentene kan øke. Dosereduksjon av begge medikamentene anbefales.

Metrizamid:

Fentiaziner kan predisponere for metrizamid-induserte krampeanfall. Fentiaziner bør seponeres 48 timer før, eller minst 24 timer etter myelografi.

Adrenalin og andre sympatomimetika:

Fentiaziner kan motvirke virkningen av adrenalin og andre sympatomimetika og kan forårsake alvorlig hypotensjon.

Levodopa:

Fentiaziner kan hemme antiparkinson effekten av L-dopa.

Antikolinergika:

Kolinerg blokkering kan forsterkes når fentiaziner administreres samtidig med antikolinerge midler, spesielt hos eldre pasienter. Nøyte kontroll og nøyaktig dosejustering trengs når fentiaziner brukes sammen med andre antikolinergika eller spasmolytika.

Antikoagulantia:

Fentiaziner kan endre effekten av antikoagulantia.

Cimetidin:

Cimetidin kan øke plasmakonsentrasjonen av fentiaziner.

Antacida/antidiare midler:

Samtidig tilførsel kan påvirke absorpsjonene av fentiaziner. Antacida bør administreres minst 1 time før eller 2-3 timer etter fentiaziner.

Antidiabetika:

Fentiaziner har i sjeldne tilfeller blitt assosiert med dårlig blodsukkerkontroll hos diabetespasienter.

Amfetamin/appetittstimulerende midler:

Samtidig tilførsel kan gi antagonistisk farmakologisk effekt.

Forsiktighet tilrådes ved bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet slik som andre neuroleptika, klasse Ia og III antiarytmika, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, litium eller cisaprid. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av legemidler som påvirker elektrolyttbalansen som tiazider (hypokalemi) da dette øker risikoen for maligne arrytmier (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør også utvises ved samtidig bruk av legemidler som kan øke konsentrasjonen av fentiaziner i blodet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Enkelte dopaminantagonister gitt til drektige dyr i siste del av svangerskapet har vist seg å føre til adferds-, lærings- og motoriske forstyrrelser hos avkommet. Det kan ikke utelukkes at disse egenskapene er tilstede i alle stoffer med dopaminreseptorblokkerende egenskaper. Preparatet skal bare brukes under graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

Nyfødte barn som eksponeres for antipsykotika (inkludert Trilafon) under siste trimester av svangerskapet kan få bivirkninger som inkluderer ekstrapyramidale symptomer og/eller seponeringssymptomer, med varierende alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det er rapportert agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, pustevansker, eller vanskeligheter med matinntak. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming:

Perfenazin går over i morsmelk. Det er mulig at barn som ammes blir påvirket. Preparatet bør ikke brukes ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Trilafon har påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ekstrapyramidale bivirkninger forekommer hos ca. 3-20 % og er mest vanlig de første månedene.

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Endokrine sykdommer	Gynekomasti, galaktorré
	Gastrointestinale sykdommer	Munntørrehet
	Nevrologiske sykdommer	Parkinsonisme, ataksi, rigiditet, tremor, hypokinesi, tardiv dyskinesi (langtidsbehandling).
	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Søvnighet, tretthet.
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Gastrointestinale sykdommer	Obstipasjon
	Psykiatriske lidelser	Nedsatt konsentrasjon
	Karsykdommer	Ortostatisme
	Sykdommer i nyre og urinveier	Vannlatingsbesvær
	Øyesykdommer	Akkommodasjonsbesvær
	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vektøkning/vektreduksjon, neuroleptisk malignt syndrom
Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)	Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose
	Gastrointestinale sykdommer	Kvalme
	Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe (lysømfintlighet)
	Hjertesykdommer	Takykardi
	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hodepine
Ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelig data)	Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Seponeringssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)

Tilfeller av venøs tromboemboli, inkludert tilfeller av lungeembolisme og tilfeller av dyp venetrombose er rapportert med ukjent frekvens ved bruk av antipsykotika.

Følgende bivirkninger er klasseeffekter av neuroleptika: Forlenget QT-intervall, ventrikulære arytmier- ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi (sjeldent), plutselig død, hjertestans, Torsades de pointes.

Bivirkninger er som regel doseavhengig og reduseres eller opphører ved reduksjon av dosen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør øyeblikkelig hjelp igangsettes. Pasienten bør innlegges så raskt som mulig. Man bør vurdere om pasienten har inntatt alkohol eller andre medikamenter, eller om det er andre medisinske grunner til pasientens tilstand. Symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

Lavdoseneuroleptikum, ATC-kode: N05A B03

Farmakodynamiske effekter:

Sterk spesifikk dempende, sterk antipsykotisk virkning og svak til middels sedativ-hypnotisk effekt. Perfenazin har også en sterk antiemetisk effekt, men har liten antihistaminerg effekt.

Virkningsmekanisme:

Effekten antas i hovedsak å være knyttet til fentiazinets blokade av katekolaminerge reseptorer, særlig dopamin reseptorer i CNS. Perfenazin har en relativt kraftig antiadrenerg effekt, men en svak antikolinerg effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Ved forestring av perfenazin med dekansyre dannes et meget lipofilt derivat som ved oppløsning i olje kan meget langsomt frisettes fra administrasjonsstedet (depoområdet). Derved oppnås en langsom kontinuerlig tilførsel og den terapeutiske effekten forlenges. Den diffundererte esteren hydrolyseres og gir perfenazin som aktiv substans.

Distribusjon:

Fentiaziner fordeles hurtig til alle vev etter absorpsjon. Disse substansene er meget lipofile og er sterkt bundet til membraner og proteiner. Plasmaproteinbindingen er høy. Høye konsentrasjoner av uforandret medikament kan gjenfinnes i hjernevev, metabolitter dominerer bildet i lunge, lever, nyre og bukspyttkjertel.

Eliminasjon:

Perfenazin gjennomgår metabolisme både i fentiazinringen og i sidekjeden. Fentiaziner metaboliseres hovedsakelig i lever via oksidasjon, hydroksylering, demetylering, sulfoksiddannelse og glukuronidkonjugering. I praksis er de fleste av perfenazins metabolitter uten biologisk effekt. Ca. 30 % av dosen utskilles i urin.

Eliminasjonshalveringstiden i plasma for perfenazin er ca 9 timer. Steady state oppnås ved behandling med perfenazindekanoat etter ca. 3 måneder. Ved langvarig behandling med perfenazin dekanooat vil den terapeutiske plasmakonsentrasjonen være 2-6 nmol/L for de fleste pasienter. Variasjonene i plasmakonsentrasjonen er meget små i løpet av behandlingsperioden.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med mus, rotter og hunder viste ved peroral administrering en LD₅₀ verdi på

110 mg/kg hos mus, 318 mg/kg hos rotter og over 100 mg/kg hos hunder. Intravenøse injeksjoner viste LD₅₀ verdier på 37 mg/ml hos mus, 38 mg/kg hos rotter og 51 mg/kg hos hunder.

I en studie med mus og rotter ble det påvist teratogenisitet hos avkommet i form av leppe-ganespalte ved administrering av doser som var mange ganger høyere enn anbefalt human dose. Den minste dosen som ga leppe-ganespalte var på 15 mg/kg/dag hos mus og 25 mg/kg/dag hos rotter. De fleste fostrene med leppe-ganespalte viste også redusert prenatal vekst og vekttap. Administrering av doser som var 120-150 ganger større enn anbefalt human dose førte til leppe-ganespalte, retrognati, mikromeli, hydrocefalus interna og anoftalmi eller mikroftalmi hos avkommet.

Det er påvist en økning i insidensen av brystneoplasmer hos gnagere etter kronisk administrering av neuroleptika. Dette kan trolig forklares ut fra økte prolaktinnivåer, en økning som vedvarte under behandlingen. Forsøk med vevskulturer indikerer at ca. 1/3 av tilfellene av brystkreft hos mennesker er prolaktinavhengig *in vitro*. Det er ikke påvist karsinogenisitet i andre studier som er utført.

Publiserte data indikerer at klorerte fentiaziner, som perfenazin, potensielt kan indusere fotogentoksisitet *in vitro* etter lysaktivering. Over 40 års erfaring etter markedsføring har ikke vist noen økt risiko for fotomutagen og/eller fotocancerogen effekt grunnet eksponering for sollys.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Propylparahydroksybenzoat, sesamolje.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Romtemperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller 10 x 1 ml.

Ampullene har to ringer som er fargekodet. Den øvre ringen er brun og den nedre er mørkeblå.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Injeksjonssprøyte og kanyler må være tørre da vann eller fuktighet kan forårsake at løsningen blir blakket på grunn av utfelling.

Det anbefales å bruke en filterkanyler ved opptrekking av Trilafon dekanat. Injeksjonsvæsken trekkes opp i sprøyten med filterkanylen, og deretter skal kanylen byttes før injeksjonen gis i muskelen.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

7128

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.09.1986

Dato for siste fornyelse: 15.10.2007

10. OPPDATERINGSDATO

07.10.2021