

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trilafon dekanooat 108 mg/ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller perfenazindekanooat 108 mg motsvarande perfenazin 78 mg.

Hjälpämnen med känd effekt

Propylparaben (E216), sesamolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Schizofreni, schizofreniform psykos, paranoid och manisk psykos, schizoaffektivt syndrom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Akut eller subakut skede: Vanligen inleds en psykosbehandling med perfenazin tabletter (tillgängliga för licensförskivning). Inleds behandlingen direkt med Trilafon dekanooat ges andra injektionen 1 vecka och tredje injektionen 3 veckor efter den första injektionen. Därefter kan intervalljustering till 3 eller 4 veckor ske. I svåra fall kan man behöva kvarhålla ett 2 veckors intervall även mellan tredje och fjärde injektionen, varefter intervalljustering sker.

Injektion nr	Antal ml	Mängd perfenazindekanooat	Ges vecka
1	1,5–2,0	162–216 mg	0
2	1,5–2,0	162–216 mg	1
3	1,5–2,0	162–216 mg	3
4	1,5–2,0	162–216 mg	6 (7)
5	1,0–2,0	108–216 mg	9 (11)
6	0,5–2,0	54–216 mg	12 (15)

I särskilt svåra fall kan doser över 2 ml krävas. Det är dock sällan indicerat att ge doser på 4 ml eller mer per injektionstillfälle.

Underhållsbehandling: Vanligen ges en intramuskulär injektion var 3:e eller 4:e vecka. Den individuella dosen varierar mellan 0,25–2,0 ml (27–216 mg).

Vid underhållsbehandling rekommenderas en perfenazinkoncentration i serum inom området 2–6 nmol/l (dalvärde 2–3 nmol/l). Analys av perfenazinkoncentrationen är ett värdefullt hjälpmedel vid terapisivikt, biverkningar, vid låg dosering, kombinationsbehandling (farmakokinetiska interaktioner) och vid uttalad känslighet för läkemedel (äldre, barn, gravida, ammande kvinnor, patienter med

långsam läkemedelshydroxylering, vid njursvikt eller leversjukdom). Akuta extrapyramidala biverkningar kan kontrolleras med lämpligt antiparkinsonmedel och eventuell minskning av efterföljande doser. Ett alternativ till dossänkning är att injektionsintervallet ökas. Vid inträffad hypotension kontrolleras denna med *noradrenalin*. Adrenalin skall inte användas, då dess effekt blockeras av perfenazin.

Administreringssätt

Endast till intramuskulär injektion. Trilafon dekanat doseras individuellt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Situationer med överdosering av barbiturater, opiater eller alkohol. Leukopeni, även tidigare agranulocytos. Feokromocytom. Barn under 12 år skall inte behandlas med Trilafon dekanat.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid cirkulationssvikt, uttalad arterioskleros, lever- och njurskador. Dessutom vid spasticitet, epilepsi och kramper.

Signifikant stegring av kroppstemperaturen utan rimlig orsak kan tyda på individuell intolerans. Muntorrheten kan vid långtidsbehandling ge tand- och munslemhinneskador. Tänderna bör noggrant rengöras med fluortandkräm 2 gånger/dag.

De extrapyramidala biverkningarna kan motverkas genom samtidig behandling med antiparkinsonmedel och/eller dosreduktion.

Cerebrovaskulära händelser:

En omkring 3 gånger ökad risk för cerebrovaskulära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar av vissa atypiska neuroleptika bland patienter med demens. Bakomliggande mekanistisk förklaring till denna riskökning är okänd. En ökad risk för andra neuroleptika samt bland andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Perfenazin bör därför ges med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

QT-intervall

Eftersom fentiaziner kan förlänga QT-intervallet tillrådes försiktighet vid behandling av patienter med uttalad bradykardi, hjärtkärlsjukdom eller med ärftlig form av förlängning av QT-intervallet. Samtidig behandling med andra neuroleptika bör undvikas.

Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Trilafon dekanat är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Trilafon dekanat och preventiva åtgärder bör sättas.

Hjälpämnen

Propylparaben (E216) kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramp i luftrören.

Sesamolja kan i sällsynta fall ge svår allergisk reaktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Trilafon dekanoat interagerar med:

Kinidin

Perfenazin metaboliseras av CYP 2D6, som hämmas av kinidin. Kombinerad behandling bör därför undvikas.

Bromokriptin och kabergolin

Bromokriptin och kabergolin är dopaminreceptoragonister och bör därför ej kombineras med dopaminreceptorantagonister.

Levodopa

Fentiazinderivat motverkar effekten av L-dopa genom att blockera dopaminreceptorer i hjärnan. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Litium

Sällsynta fall av neurotoxicitet har rapporterats när litium kombinerats med neuroleptika. Detta rör sig troligen om additiva effekter. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare

Ett flertal neuroleptika (tioridazin, perfenazin, zuklopentixol, haloperidol, risperidon) och ett flertal antidepressiva (imipramin, klomipramin, lofepramin, amitriptylin, nortriptylin, paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin) metaboliseras av samma enzym (CYP 2D6) och kan därför hämma varandras metabolism.

Fluoxetin

Fluoxetin och dess huvudmetabolit har en starkt hämmande effekt på CYP 2D6 som metaboliserar ett flertal neuroleptika bl a perfenazin. In vitro observationer talar för att man kan förvänta sig högre plasmakoncentrationer av neuroleptika vid kombination med fluoxetin. Pga fluoxetins och metabolitens långa halveringstider (dagar respektive ett par veckor) kan interaktionen ha lång duration och till och med uppträda efter utsättningen av fluoxetin. Dosanpassning kan krävas.

Paroxetin

Paroxetin har en starkt hämmande effekt på CYP 2D6 som metaboliserar ett flertal neuroleptika bl.a perfenazin. Direkta interaktionsstudier saknas, men *in vitro*-observationer talar för att man kan förvänta sig högre plasmakoncentrationer av neuroleptika vid kombinationsbehandling med paroxetin. Visat även *in vivo* för perfenazin.

Venlafaxin

Venlafaxin metaboliseras av CYP 2D6. Samtidig behandling med neuroleptika såsom perfenazin kan genom hämning av CYP 2D6 leda till förhöjda halter av venlafaxin. Venlafaxin kan även tänkas hämma metabolismen av andra CYP 2D6 substrat. Venlafaxin är dock en svag hämmare av detta enzym. Dosanpassning kan krävas. Relevanta interaktionssudier har dock ej utförts.

Kodein

Kodein är sannolikt verksamt genom att O-demetyleras till morfin via CYP 2D6. Denna bioaktivering motverkas av en rad hämmare till CYP 2D6, t.ex vissa neuroleptika. Dessa medel motverkar därför effekten av kodein.

Försiktighet tillrådes vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet såsom andra neuroleptika, klass IA och III antiarytmika, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, tricykliska antidepressiva, litium eller cisaprid. Samtidig medicinering med läkemedel som kan ge upphov till elektrolytstörningar, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi), bör beaktas då detta ökar risken för maligna arytmier (se även sektion 4.4). Samtidig behandling med läkemedel som kan höja koncentrationen av perfenazin i blodet bör också beaktas i detta avseende.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Trilafon dekanat) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

I studier på kanin och råtta med haloperidol under senare del av dräktigheten har påvisats rubbningar av vissa beteenden såsom inlärning och motorik. Det kan inte uteslutas att dessa egenskaper finns hos samtliga substanser med dopaminreceptorblockerande förmåga. Under den sista trimestern bör Trilafon dekanat därför ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägs mot risker för fostret.

Amning:

Perfenazin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Trilafon dekanat kan, hos vissa patienter, reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

4.8. Biverkningar

Extrapyramidala symtom förekommer hos cirka 3–20 % och är som mest uttalade under de första månaderna.

Behandlingsrelaterade biverkningar per organsystem och frekvens <i>Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</i>	
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Agranulocytos.
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga:	Viktökning, viktminskning.
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Parkinsonism, akatisi, tremor, hypokinesi, tardiv dyskinesi (långtidsbehandling), sömnighet.
Mindre vanliga:	Nedsatt koncentrationsförmåga, malignt neuroleptikasyndrom.
Sällsynta:	Huvudvärk.
Ögon	
Mindre vanliga:	Akkommodationsbesvär.
Hjärtat*)	
Sällsynta:	QT-förlängning, hjärtstillestånd, ventrikeltakykardi, torsade de Pointes, ventrikulära arytmier, ventrikelflimmer.
Blodkärl	
Mindre vanliga:	Ortostatism.
Magtarmkanalen	

Vanliga:	Muntorrhet.
Mindre vanliga:	Obstipation.
Sällsynta:	Illamående.
Hud och subkutan vävnad	
Sällsynta:	Utslag, klåda.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Muskelstelhet.
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Miktionsstörning.
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Gynekomasti, galaktorré.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga:	Trötthet.

*) Dessa biverkningar är klasseffekter av neuroleptika

Behandling med fentiaziner kan ge upphov till förlängning av QT-intervallet. Fall av plötslig död som kan ha kardiell orsak (se avsnitt 4.4) har rapporterats vid behandling med sådana läkemedel.

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom, inkluderat fall av lungemboli och fall av djup ventrombos, har rapporterats med antipsykotiska läkemedel – Okänd frekvens.

Leverskador (gallstas) kan förekomma. Ikterus, vilket anses vara en överkänslighetsreaktion, vanligtvis mellan 2:a och 4:e behandlingsveckan har rapporterats i sällsynta fall. Den kliniska bilden liknar virushepatit med laboratoriefynd som vid obstruktiv ikterus. Dessa symtom är vanligtvis reversibla men kroniska fall av ikterus har rapporterats.

Vid långtidsbehandling har lins- och hornhinnegrumling samt förändringar på näthinnan observerats. Allergiska reaktioner med hudreaktioner, angioödem och anafylaxi har förekommit.

Biverkningarna är i regel dosberoende och reduceras eller upphör vid sänkning av dosen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: 16 mg till 2-åring gav måttlig intoxikation. 96 mg (48 + 48) till 16-åring samt 120 mg till vuxen gav måttlig och 800 mg (400 + 400) till vuxen som aspirerat gav mycket allvarlig intoxikation.

Symtom: Extrapyramidala symtom dominerar och kan komma mycket sent (ibland efter mer än 24 tim) samt i vissa fall ha en duration på flera dygn. Parkinsonism, torticollis, oculogyra kriser, stereotypa läpp- och tungrörelser, dysartri, spasmer (även laryngospasm), tics, akathisi, dysfagi. Generella kramper är vanligt förekommande. Ataxi, desorientering, somnolens. Vid massiva doser ev medvetlöshet och andningsdepression. De primära effekterna av medicinskt intresse är av kardiell

ursprung. Dessa effekter innefattar takykardi, förlängning av QRS- eller QTc-intervall, AV-block, torsade de pointes, ventrikulär rytmrubbning, hypotension eller hjärtstillestånd, vilka visar på allvarlig förgiftning. Dödsfall på grund av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering har förekommit med den här gruppen av läkemedel. Ev blodtrycksfall. Malignt neuroleptiskt syndrom förekommer som biverkan.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Vid extrapyramidala symtom biperiden 2–5 mg (barn 0,04 mg/kg) i.m. eller långsamt i.v., ev upprepat efter 30 min. Vid kramper diazepam, som även kan reversera extrapyramidala symtom. Blodtrycksfall behandlas i första hand med vätska i.v., v.b. tillägg av noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e min.) och ev. dobutamin. Om det finns något tecken på avvikelser ska ett EKG tas och noggrann övervakning sättas in. Hjärtarytmier kan behandlas med neostigmin, pyridostigmin eller propranolol. Digitalis bör övervägas vid hjärtsvikt. Noggrann övervakning av hjärtfunktionen tillrådes under minst fem dagar. Symtomatisk behandling i övrigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptikum med depåeffekt, ATC-kod: N05AB03

Trilafon dekanat (perfenazindekanat) har samma farmakodynamiska egenskaper som perfenazin. Vid förestning av perfenazin med dekanat bildas en mycket lipofil substans, som upplöst i olja endast långsamt diffunderar ut från depåområdet. Härigenom förlängs durationen av den terapeutiska effekten. Den diffunderande estern sönderdelas därefter enzymatiskt till perfenazin. Trilafon dekanat ger under behandlingsintervallet en jämn serumkoncentration utan initial hög koncentrationstopp. En intramuskulär injektion har i regel en duration av 3–4 veckor.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Steady state koncentration av perfenazin uppnås efter ca 3 månaders behandling. Vid underhållsbehandling med Trilafon dekanat är för flertalet patienter det terapeutiska koncentrationsområdet för perfenazin 2–6 nmol/l under behandlingsintervallet. Under ett injektionsintervall ger Trilafon dekanat mycket små koncentrationssvängningar. Förhållandet $C_{\max}$: $C_{\min}$ är ca 1,5.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns publicerade uppgifter som tyder på att klorerade fentiaziner, så som perfenazin, möjligen inducerar fotogenotoxicitet in vitro efter ljusaktivering. Erfarenheten efter marknadsföring av produkten under 40 års tid har inte visat någon ökad risk för fotomutagenicitet och/eller carcinogenicitet orsakad av exponering för solljus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylparaben (konserveringsmedel E216), sesamolja.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 1 ml (glasampuller).

Ampullerna har två färgade ringar. Den övre ringen är brun och den undre mörkblå.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsspruta och kanyl måste vara torra, då vatten eller fukt kan orsaka en flockig fällning. Det är rekommenderat att använda en filternål för uppdragning av Trilafon dekanat. Injektionsvätskan dras in i sprutan med filternålen och därefter ska nålen bytas innan injektionen ges i muskeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10653

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1987-09-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-10-13