

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPECYJALNY
REJON
Leczenie
2010-12-02
Ma

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trilafon Enanthate, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułka 1 ml zawiera 100 mg perfenazyny enantanu (*Perphenazini enanthas*) co odpowiada 78,3 mg perfenazyny.

Substancje pomocnicze: propylu parahydroksybenzoesan i olej sezamowy.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt Trilafon Enanthate wskazany jest w leczeniu objawów psychotycznych (m.in. urojeniowych) lub uporeczywych nudności i wymiotów. Produkt ten może być stosowany w leczeniu początkowym, ale zasadniczo jest przeznaczony do leczenia podtrzymującego. W ostrych stanach psychotycznych zaleca się leczenie początkowe perfenazyną w postaciach do wstrzykiwań lub w postaciach doustnych, a następnie rekomendowane jest przejście na leczenie podtrzymujące produktem Trilafon Enanthate, roztwór do wstrzykiwań.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy dobierać indywidualnie i dostosować do nasilenia objawów choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Ponieważ częstość i nasilenie objawów pozapiramidowych wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Objawy pozapiramidowe przemijają po zmniejszeniu dawki, zaprzestaniu podawania produktu lub podaniu leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona. Po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej dawkę można stopniowo zmniejszać, aż do osiągnięcia najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. Okresowo należy oceniać konieczność dalszego leczenia.

Produkt Trilafon Enanthate podaje się wyłącznie we wstrzyknięciach, głęboko domięśniowo (mięsień pośladkowy).

Produktu nie wolno podawać dożylnie.

Należy zawsze stosować jak najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie należy wprowadzać małą dawką, 1 ampułka 1 ml co 2 tygodnie. Następnie w zależności od rozwoju i wrażliwości pacjenta, dawkowanie dostosowywać:

- dawka przepisywana: 0,5 ml do 2 ml
- odstęp czasu pomiędzy 2 wstrzyknięciami: od 2 do 4 tygodni, odstęp można wydłużyć.

U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować odpowiednio mniejsze dawki.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Trilafon u dzieci w wieku poniżej 12 lat, dlatego nie zaleca się jego stosowania u dzieci.

Podobnie jak w przypadku wszystkich roztworów do wstrzykiwań na podłożu oleistym, zaleca się stosowanie strzykawkę szklanych.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na perfenazynę, związki o podobnej budowie chemicznej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Trilafon Enanthate.

Produkt Trilafon Enanthate jest przeciwwskazany u pacjentów w stanie śpiączki lub pacjentów otępianych i u pacjentów otrzymujących duże dawki leków hamujących czynność OUN (barbiturany, leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe oraz narkotyki i alkohol).

Trilafon Enanthate jest także przeciwwskazany u pacjentów z podejrzanym lub udowodnionym uszkodzeniem podkorowych struktur mózgu, z uszkodzonym lub nieuszkodzonym podwzgórzem. U takich pacjentów może wystąpić hipertermia z temperaturą powyżej 40°C. Czasami hipertermia rozwija się w 14 do 16 godzin po podaniu leku. W leczeniu hipertermii może być pomocne oziębienie ciała lodem i zastosowanie leków przeciwgorączkowych.

Stosowanie produktu Trilafon Enanthate jest również przeciwwskazane w przypadku stwierdzenia nieprawidłowego składu krwi, zahamowania czynności szpiku kostnego lub uszkodzenia wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku rozwoju niedociśnienia po podaniu perfenazyny, nie należy podawać epinefryny. Jeśli jest konieczne podanie leku zwężającego naczynia można zastosować norepinefrynę lub fenylefrynę. Wystąpienie ciężkiego, ostrego niedociśnienia po podaniu leków z grupy fenotiazyn jest szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niedomykalnością zastawki mitralnej lub z guzem chromochłonnym nadnerczy. U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy może wystąpić nadciśnienie z odbicia.

U wrażliwych pacjentów Trilafon Enanthate może obniżać próg drgawkowy. Dlatego należy stosować go ostrożnie u pacjentów z alkoholowym zespołem abstynencyjnym i u pacjentów z napadami drgawkowymi. U pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, może być konieczne zwiększenie dawki tych leków w czasie stosowania produktu Trilafon Enanthate.

Produkt Trilafon Enanthate należy stosować ostrożnie u osób z depresją.

Prawdopodobieństwo popełnienia samobójstwa u pacjentów z depresją utrzymuje się do czasu wystąpienia wyraźnej remisji. Pacjenci o skłonnościach samobójczych nie powinni mieć dostępu do większych ilości produktu Trilafon Enanthate.

Zwiększona śmiertelność wśród pacjentów w wieku podeszłym z otępieniem.

Dane pochodzące z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu, w porównaniu z osobami nieleczonymi. Ze względu na niewystarczającą ilość dostępnych danych, nie można dokładnie oszacować skali zwiększenia ryzyka, a przyczyna zwiększenia ryzyka nie jest znana.

Trilafon nie jest wskazany w leczeniu zaburzeń zachowania związanych z otępieniem.

Tak jak w przypadku wszystkich leków z grupy fenotiazyn, perfenazyny nie należy stosować bez wnikliwej oceny. Niektóre działania niepożądane perfenazyny występują częściej po zastosowaniu

dużych dawek. Jednakże, tak jak w przypadku innych fenotiazyn, pacjenci muszą być pod ścisłą kontrolą bez względu na stosowaną dawkę produktu Trilafon Enanthate.

Leczenie perfenazyną powoduje zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w czasie stosowania leków z grupy pochodnych fenotiazyny u pacjentów z rakiem piersi.

Przeciwwymiotne działanie perfenazyny może maskować objawy toksyczności spowodowane przedawkowaniem innych leków lub utrudniać diagnozę, takich chorób jak: niedrożność jelit, zespół Rey'a, nowotwory mózgu i encefalopatie.

U kilku pacjentów, którzy po operacji otrzymali leki z grupy fenotiazyn, obserwowano zachłyśnięcie wymiocinami. Chociaż nie udowodniono związku przyczynowego, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takiego działania.

U pacjentów otrzymujących duże dawki leków z grupy fenotiazyn, którzy są poddawani zabiegom chirurgicznym, należy starannie monitorować ciśnienie krwi (możliwość wystąpienia niedociśnienia). Ponadto, może być konieczne zmniejszenie dawki leków stosowanych do znieczulenia lub wpływających hamująco na OUN.

Fenotiazyny hamują mechanizm termoregulacji. W zależności od temperatury otoczenia mogą spowodować hipertermię i udar cieplny lub hipotermię i zespół zaburzeń oddechowych. Dlatego produkt Trilafon Enanthate należy stosować bardzo ostrożnie u osób narażonych na bardzo wysokie lub bardzo niskie temperatury.

Znaczne zwiększenie temperatury ciała, którego nie można wyjaśnić w inny sposób, może sugerować nietolerancję perfenazyny. W takim przypadku podawanie produktu należy przerwać.

Po podaniu leków z grupy fenotiazyn obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na światło, dlatego pacjenci leczeni produktem Trilafon Enanthate powinni unikać narażenia na światło słoneczne.

Leki z grupy fenotiazyn należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów z zaburzeniami oddychania spowodowanymi ostrą infekcją płuc lub przewlekłymi chorobami dróg oddechowych, takimi jak: ciężka astma lub rozedma płuc.

Należy unikać spożycia alkoholu, ponieważ alkohol może nasilać działania niepożądane leku, w tym występowanie niedociśnienia. Ryzyko popełnienia samobójstwa i niebezpieczeństwo przedawkowania może zwiększać się u pacjentów nadużywających alkoholu.

U pacjentów stosujących długotrwale produkt Trilafon Enanthate mogą wystąpić: uszkodzenie wątroby, złogi w rogówce i soczewce, zmiany w siatkówce oraz nieprzemijające dyskinezy.

Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) w trakcie stosowania leków przeciwpyschotycznych. U pacjentów leczonych lekami przeciwpyschotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Trilafon Enanthate należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ze względu na wpływ leków z grupy fenotiazyn na czynność wielu organów bezpieczne i właściwe stosowanie fenotiazyn wymaga okresu leczenia wstępnego oraz okresowego wykonywania testów laboratoryjnych, szczególnie gdy stosowane są duże dawki lub leczenie jest długotrwałe. Okresowo należy wykonywać badanie krwi oraz badania czynności wątroby i nerek. Jeśli podejrzewa się spowodowane podaniem leku działania na układ sercowo-naczyniowy, należy wykonać badanie

elektrograficzne serca. Należy przerwać leczenie perfenazyną, jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Szczególnie pomiędzy 4. i 10. tygodniem leczenia należy bardzo starannie obserwować pacjentów pod kątem działań hematologicznych, wystąpienia nagłego bólu gardła lub innych objawów infekcji. Jeśli liczba białych krwinek jest zmniejszona a wzór odsetkowy wykazuje istotne zmniejszenie liczby granulocytów, należy przerwać podawanie produktu Trilafon Enanthate i zastosować odpowiednie leczenie. Jednakże zmniejszona w niewielkim stopniu liczba białych krwinek nie jest powodem zaprzestania leczenia.

Nadużywanie i uzależnienie od leku

Fenotiazyny, w tym perfenazyna, nie powodują uzależnienia psychicznego. Jednakże, po nagłym zaprzestaniu podawania dużych dawek obserwowano zapalenie żołądka, nudności, wymioty, zawroty głowy, drżenia i nadaktywność motoryczną. Doniesienia sugerują, że objawy można ograniczyć podając leki przeciw parkinsonizmowi przez kilka tygodni po zakończeniu podawania fenotiazyny.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie fenotiazyn może nasilić hamujące działanie opioidów, barbituranów i innych środków uspokajających, znieczulających oraz alkoholu (etanolu) na ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

Podczas leczenia produktem Trilafon Enanthate może nasilić się hamujące działanie meperydyny (i innych opioidowych środków znieczulających) na układ oddechowy. Należy unikać podania nadmiernej dawki fenotiazyn w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków hamujących działanie OUN.

Wydaje się, że fenotiazyny nie nasilają przeciwdrgawkowego działania barbituranów lub innych leków przeciwpadaczkowych. Mogą one nawet obniżyć próg drgawkowy u wrażliwych pacjentów. Dlatego nie należy zmniejszać dawki leków przeciwpadaczkowych. Może być nawet konieczne zwiększenie ich dawki w przypadku dołączenia fenotiazyny do schematu leczenia pacjenta z napadami drgawkowymi. Leczenie fenotiazynami należy rozpoczynać od najmniejszej możliwej dawki.

Jednoczesne podanie fenotiazyny i atropiny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwhistaminowych może nasilać ich działanie antycholinergiczne. W czasie jednoczesnego stosowania fenotiazyn i ww. leków należy zachować ostrożność, aby uniknąć przedawkowania. U pacjentów narażonych na insektycydy fosforoorganiczne i otrzymujących fenotiazyny może wystąpić nasilenie działania antycholinergicznego insektycydów fosforoorganicznych.

Barbiturany, inne leki uspokajające i środki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy mikrosomalne mogą przyspieszać metabolizm fenotiazyn. Aby utrzymać skuteczność leczenia może być konieczne dostosowanie dawkowania fenotiazyn. Obserwowano rzadkie przypadki zahamowania metabolizmu fenytoiny przez fenotiazynę. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego podawania perfenazyny i fenytoiny.

Leki przeciwpsychotyczne mogą powodować zwiększenie lub zmniejszenie stężenia fenytoiny w surowicy.

Podawanie fenotiazyny pacjentom z nadciśnieniem leczonym guanetydyną może prowadzić do nasilenia nadciśnienia w kilka dni po rozpoczęciu podawania fenotiazyny. Interakcja ta z perfenazyną może nie być tak nasiloną jak w przypadku innych fenotiazyn. Jeśli zaobserwuje się antagonizm, należy zwiększyć dawkę guanetydyny lub zastąpić ją innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

Podanie fenotiazyny pacjentom, stosującym metyldopę i środki blokujące receptory beta-adrenergiczne w leczeniu nadciśnienia, może nasilić hipotensyjny efekt tych leków. Należy ostrożnie stosować fenotiazyny u takich pacjentów, aby uniknąć wystąpienia nadmiernego niedociśnienia.

Fenotiazyny mogą blokować lub odwracać hipertensyjne działanie epinefryny. W leczeniu istotnego niedociśnienia wywołanego przez fenotiazynę można zastosować norepinefrynę (lewarterenol) lub fenylefrynę.

Jednoczesne stosowanie fenotiazyny i lewodopy u pacjentów z chorobą Parkinsona może zmniejszyć odpowiedź na podawanie lewodopy. Należy unikać stosowania fenotiazyn u tych pacjentów lub stosować je z dużą ostrożnością.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Metabolity fenotiazyn mogą powodować ściemnienie moczu powodując fałszywie dodatnie wyniki badań na obecność urobilinogenu, amylazy, porfiryń, porfobilinogenu i kwasu 5-hydroksyindolooctowego.

U pacjentów otrzymujących lecznicze dawki fenotiazyn mogą wystąpić zmiany w EKG, takie jak: przedłużenie odstępu QT z poszerzeniem, spłaszczeniem i ścięciem fali T. Podanie większych dawek może spowodować zmniejszenie i odwrócenie fali T.

Fenotiazyny mogą zwiększyć stężenie w surowicy związanego z białkiem jodu bez klinicznych objawów nadczynności tarczycy.

Ponieważ fenotiazyny mogą powodować zmniejszenie wydzielania kortykosteroidów kory nadnerczy w wyniku zmniejszonego uwalniania kortykotropiny, perfenazyna może wpływać na badanie z użyciem metyraponu osi podwzgórzowo-przysadkowej.

Wyniki testu ciążowego u pacjentek leczonych fenotiazynami, w zależności od rodzaju testu, mogą być fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie badano stosowania leku u kobiet w ciąży lub matek karmiących. Produkt Trilafon Enanthate może być stosowany przez kobiety w ciąży, matki karmiące i pacjentki w wieku rozrodczym tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu lub dziecka karmionego piersią.

U noworodków, których matki były leczone fenotiazynami w czasie ciąży, obserwowano reakcje pozapiramidowe, w tym pobudzenie, wzmożone napięcie, opistotonus, drżenia, wzmożenie oddechów, niespotykaną aktywność ruchową. W rzadkich przypadkach zaburzenia ruchowe utrzymywały się przez 3 do 12 miesięcy. U dzieci pacjentek chorych na schizofrenię, leczonych fenotiazynami, depresja oddechowa utrzymywała się przez kilka dni po porodzie. U dzieci matek leczonych perfenazyną w czasie ciąży występowała wrodzona zaćma.

Fenotiazyny przenikają przez barierę łożyskową i łatwo przedostają się do krwiobiegu płodu. Chlorpromazyna i prometazyna podane kobietom bezpośrednio przed porodem były wydalane przez noworodki w ciągu pierwszych 48 – 60 godzin po porodzie.

Trilafon Enanthate nie powinien być podawany kobietom w ciąży przed porodem, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka. Ponieważ leki zwykle

stosowane w czasie porodu i fenotiazyny przenikają przez barierę łożyskową, noworodki mogą być narażone na działania niepożądane.

Perfenazyna jest szybko wydzielana do mleka i może powodować działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią. Z powodu potencjalnie poważnych działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez kobiety otrzymujące produkt Trilafon Enanthate, należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu leczenia, biorąc pod uwagę korzyść z leczenia dla matki.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Perfenazyna może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i maszyn z uwagi na ryzyko wystąpienia sennaści, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8. Działania niepożądane

Nie wszystkie z niżej wymienionych działań niepożądanych obserwowano po podaniu produktu Trilafon. Jednakże ze względu na podobieństwo działania farmakologicznego pomiędzy różnymi pochodnymi fenotiazyny należy brać je pod uwagę. W przypadku pochodnych piperazyny (perfenazyna należy do tej grupy) najczęściej występują objawy pozapiramidowe, a inne np.: sedacja, żółtaczką, nieprawidłowy skład krwi, drgawki i działanie na autonomiczny układ nerwowy są mniej częste.

Badania diagnostyczne

Zaburzenia składu białek w płynie mózgowo-rdzeniowym, zwiększenie stężenia glukozy we krwi. U niektórych pacjentów otrzymujących leki uspokajające z grupy fenotiazyn obserwowano, zwykle przemijające, niespecyficzne zmiany w EKG (efekt chinidynopodobny). Wyniki laboratoryjne świadczące o żółtaczce zastoinowej. Zwiększenie ilości jodu związanego z białkami, niemające związku ze zwiększeniem ilości tyroksyny.

Zaburzenia serca

Tachykardia (szczególnie po nagłym zwiększeniu dawki), bradykardia, zatrzymanie akcji serca.

Przypadki nagłej śmierci występowały sporadycznie u pacjentów otrzymujących fenotiazyny. Niekiedy zgon był prawdopodobnie spowodowany zatrzymaniem akcji serca, w innych przypadkach asfiksją wynikłą z zahamowania odruchu kaszlu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Agranulocytoza, eozynofilia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, plamica małopłytkowa i pancytopenia. Większość przypadków agranulocytozy występuje pomiędzy czwartym i dziesiątym tygodniem leczenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Objawy pozapiramidowe – tężec grzbietowy (opistotonus), sztywność, kręć szyi, kręć tylny karku, bóle i drętwienie kończyn dolnych, niepokój ruchowy, napad przymusowego patrzenia w górę, hiperrefleksja, dystonia w tym protruzja, przebarwienie, ból i ruchy okrężne języka, skurcz toniczny mięśni żwaczy, uczucie ściśnięcia gardła, niewyraźna mowa, utrudnienie połykania, akatyzja, dyskinezja, parkinsonizm i ataksja. Objawy pozapiramidowe można zwykle kontrolować podając leki przeciw parkinsonizmowi, takie jak metanosulfonian benzatropiny i (lub) zmniejszając dawkę. Jednakże, w pewnych przypadkach, objawy pozapiramidowe mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia perfenazyną.

Trwałe dyskinezy późne

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych u niektórych pacjentów leczonych długotrwałe lub po zakończeniu leczenia może wystąpić dyskineza późna. Chociaż ryzyko wydaje się większe u pacjentów w podeszłym wieku (szczególnie u kobiet) otrzymujących duże dawki, to dyskinezy późne mogą także wystąpić u mężczyzn i u dzieci. Objawy utrzymują się długo i u niektórych pacjentów wydają się nieprzemijające. Znacznie rzadziej niż po stosowaniu długotrwałym, zespół ten może również wystąpić po stosunkowo krótkim leczeniu małymi dawkami. Jeśli wystąpią objawy dyskinezy, zaleca się zaprzestać podawania jakichkolwiek leków przeciwpsychotycznych. Może być konieczne wznowienie leczenia, zwiększenie dawki lub zmiana na inny lek przeciwpsychotyczny, objawy mogą być maskowane. Drobnie ruchy robaczkowe języka bywają jednym z pierwszych objawów tego zespołu. Jeśli leczenie przerwie się w tym momencie, to pełnoobjawowy zespół może się nie rozwinąć.

U pacjentów leczonych lekami neuroleptycznymi obserwowano złośliwy zespół neuroleptyczny. Jest to relatywnie niezbyt częsty, potencjalnie śmiertelny zespół, który charakteryzuje się ciężkimi zaburzeniami pozapiramidowymi ze sztywnością i ewentualnie stuporem lub śpiączką, hipertermią i zaburzeniami układu autonomicznego, w tym zaburzeniami w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Brak specyficznego leczenia: należy natychmiast zaprzestać podawania leków neuroleptycznych i zastosować intensywne leczenie podtrzymujące, jeśli konieczne. Jeśli po wyzdrowieniu pacjent wymaga dalszego leczenia przeciwpsychotycznego, zaleca się ściśle monitorowanie pacjenta, ponieważ może dojść do nawrotu złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Zawroty głowy, obrzęk mózgu, drgawki szczególnie u pacjentów z zaburzeniami w obrazie EEG lub z takimi zaburzeniami w wywiadzie; bóle głowy.

Senność (szczególnie w pierwszym i drugim tygodniu leczenia może wystąpić senność, która zazwyczaj ustępuje w późniejszym okresie leczenia. Działanie nasenne wydaje się minimalne, szczególnie u pacjentów, którzy mogą pozostać aktywni).

U noworodków, których matki w czasie ciąży stosowały fenotiazyny, obserwowano hiperrefleksję.

Niezbyt często obserwowano istotny wpływ na układ autonomiczny u pacjentów otrzymujących mniej niż 24 mg perfenazyny na dobę.

Zaburzenia oka

Zwężenie źrenic, rozszerzenie źrenic, zaburzone widzenie, jaskra, światłowstręt.

Zmiany oczne w postaci depozytów drobnych cząstek w rogówce i soczewce, które w cięższych przypadkach mogą rozwijać się w gwiaździste przymglenia soczewki, keratopatie nabłonkowe, zmiany w siatkówce; retinopatia barwnikowa.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zatkanie nosa, astma.

Zaburzenia żołądka i jelit

Suchość w jamie ustnej lub nadmierne wydzielanie śliny, nudności, wymioty, zaleganie treści pokarmowej w żołądku, biegunka, zaparcie, zaklinowanie kału.

W czasie leczenia fenotiazynami może wystąpić porażenna niedrożność jelit. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić powikłania i zgon pacjenta. Porażenna niedrożność jelit jest szczególnie niebezpieczna u pacjentów z chorobami psychicznymi, którzy mogą nie szukać pomocy w przypadku takiego stanu.

Zaburzenie nerek i dróg moczowych

Zatrzymanie moczu, częste oddawanie lub nietrzymanie moczu, porażenie pęcherza moczowego, wielomocz, cukromocz.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pokrzywka, rumień, egzema, złuszczące zapalenie skóry, świąd, nadwrażliwość na światło, błądź, nasilone pocenie.

W czasie długotrwałego leczenia mogą wystąpić: przebarwienia skóry, głównie w miejscach narażonych na światło.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie mięśni.

Zaburzenia endokrynologiczne

Laktacja, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenie metabolizmu i odżywiania

Nasilenie apetytu i zwiększenie masy ciała, nadmierne łaknienie, jadłowstręt, hiperglikemia, hipoglikemia.

Zaburzenia naczyniowe

Omdlenie.

Nadciśnienie, niedociśnienie ortostatyczne i zmiany częstości pulsu mogą występować sporadycznie. Sporadycznie działanie hipotensyjne może powodować skutki podobne do wstrząsu.

Zgłaszano przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych – częstość nieznana.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Gorączka, obrzęki obwodowe, odwrócony efekt epinefrynowy, obrzęk przyusznic (rzadko); hiperpyreksja.

Zaburzenia układu immunologicznego

Mogą wystąpić: reakcje rzekomoanafilaktyczne i obrzęk krtani, zespół toczniopodobny. U personelu medycznego podającego fenotiazyny opisywano obrzęk naczynioruchowy i kontaktowe zapalenie skóry.

W szczególnie rzadkich przypadkach osobnicza idiosynkrazja lub nadwrażliwość na fenotiazyny może powodować obrzęk mózgu, zapaść krążeńiową i śmierć.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Może wystąpić uszkodzenie wątroby (zastój żółci). Żółtaczka występuje zwykle pomiędzy drugim i czwartym tygodniem leczenia i jest określana jako reakcja nadwrażliwości. Częstość jej występowania jest niewielka. Obraz kliniczny przypomina infekcyjne zapalenie wątroby, ale z wynikami laboratoryjnymi świadczącymi o żółtaczce zastoinowej. Jest ona zwykle przemijająca, choć obserwowano przewlekłą żółtaczkę.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Mlekokot, średnio nasilone powiększenie piersi u kobiet i ginekomastia u mężczyzn po podaniu dużych dawek, zaburzenia cyklu miesięczkowego, brak miesiączki, zahamowanie ejakulacji.

Zaburzenia psychiczne

Zmiany libido, behawioralne działania niepożądane, paradoksalne nasilenie objawów psychotycznych, stany przypominające katatonię, reakcje paranoidalne, letarg, paradoksalne pobudzenie, niepokój, nadaktywność, splątanie nocne, niezwykle marzenia sennie, bezsenność.

4.9. Przedawkowanie

Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie. Pacjenta należy hospitalizować jak najszybciej. Należy brać pod uwagę jednoczesne przyjęcie alkoholu lub innych leków bądź inne medyczne wytłumaczenie stanu pacjenta.

Objawy

Działania toksyczne perfenazyny są zwykle łagodne do średnio nasilonych. Przypadki śmiertelne występowały po bardzo dużym przedawkowaniu. Przedawkowanie perfenazyny wpływa przede wszystkim na układ pozapiramidowy i powoduje takie same działania niepożądane, jak opisane w punkcie 4.8, ale znacznie bardziej nasilone. Zwykle występuje osłupienie lub śpiączka. U dzieci mogą wystąpić drgawki. Objawy rozbudzenia mogą nie występować do 48 godzin.

Działaniami, na które należy zwrócić szczególną uwagę, są zaburzenia serca. Należą do nich tachykardia, przedłużenie załamka QRS lub odstępu QTc, blok przedsionkowo-komorowy, torsade de pointes, komorowe zaburzenia rytmu, niedociśnienie lub zatrzymanie akcji serca, które wskazuje na ciężkie zatrucie. Przypadki śmierci występowały po rozmyślnym lub przypadkowym przedawkowaniu leków z tej grupy.

Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy zastosować standardowe postępowanie (tlen, dożylnie podanie płynów, kortykosteroidy) w celu zwalczania objawów wstrząsu naczyniowego lub kwasicy metabolicznej. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych i odpowiednią podaż płynów. Należy regulować temperaturę ciała. Można oczekiwać hipotermii, ale może wystąpić też ciężka hipertermia, którą trzeba szybko opanować.

Należy wykonać badanie elektrograficzne serca i zapewnić dokładne monitorowanie jego czynności w razie jakichkolwiek objawów zmian w EKG. Niemiarowość serca można leczyć stosując neostygmienę, pirydostygmienę lub propranolol. Należy rozważyć zastosowanie glikozydów naparstnicy w przypadku niewydolności serca. Zaleca się ścisłą kontrolę czynności serca przez co najmniej 5 dni.

W leczeniu niedociśnienia można zastosować leki zwężające naczynia, takie jak noradrenalina. **NIE STOSOWAĆ** adrenaliny.

W celu opanowania drgawek zaleca się zastosowanie leków przeciwdrgawkowych (anestetyki wziewne, diazepam lub paraaldehyd). Nie zaleca się stosowania barbituranów, ponieważ perfenazyna zwiększa ich działanie hamujące na OUN, ale nie wpływa na ich działanie przeciwdrgawkowe. Jeśli w czasie zatrucia perfenazyną wystąpią objawy przypominające chorobę Parkinsona można zastosować metanosulfonian benzatropiny lub difenhydraminę.

Zahamowanie czynności OUN można leczyć podając leki stymulujące OUN w dawkach niewywołujących drgawek. Należy unikać stosowania leków stymulujących, które mogą powodować drgawki (np. pikrotoksyna i pentylenotetrazol).

Objawy rozbudzenia mogą nie występować do 48 godzin.

Ponieważ stężenie leku w osoczu krwi jest małe, stosowanie hemodializy i dializy otrzewnowej jest nieskuteczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki neuroleptyczne, pochodne perfenazyny z grupą piperazynową;
Kod ATC: N05AB04

Enantan perfenazyny jest estrem perfenazyny o przedłużonym działaniu, który działa na wszystkich poziomach ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie na podwzgórze i wykazuje wpływ przeciwłękowy, przeciwpyschotyczny i przeciwwymiotny.

Cząsteczka posiada również właściwości przeciwhistaminowe (z początku o działaniu sedatywnym), adrenolityczne i przeciwocholinergiczne, w stopniu umiarkowanym.

Perfenazyna wykazuje fizjologiczne i behawioralne skutki działania charakterystyczne dla pochodnych fenotiazyny. U zwierząt stwierdzono zredukowane zachowanie sprawcze, obniżenie spontanicznej czynności ruchowej oraz wybiórcze zahamowanie warunkowego zachowania unikania, podczas gdy nie wykazano zmian w bezwarunkowej ucieczce oraz odpowiedzi unikania. Enantan perfenazyny wykazuje podobne skutki farmakologiczne, ale o dłuższym czasie działania. Na przedłużony czas działania enantanu perfenazyny mogą mieć wpływ co najmniej dwa czynniki: (1) oleista postać depot leku umieszczonego w tkance, skąd ulega on powolnemu wchłanianiu, (2) hydroliza estru w celu uzyskania wolnej zasady.

Badania przeprowadzone u szczurów wykazały, że wstrzyknięty podskórnie enantan perfenazyny, zawieszony w oleju sezamowym, hamował czynność motoryczną w znacznie dłuższym przedziale czasu, niż ekwipotencjalne lub równomolarne dawki wolnej zasady.

Działanie wolnej zasady niemal zanikało do trzeciego dnia po podaniu leku, podczas gdy enantan podany w dawkach 10 lub 30 mg/kg wykazywał działanie hamujące motorykę aż do 12 dni. Inne skutki farmakologiczne, takie jak hamowanie warunkowego unikania, były w podobnym stopniu kontrolowane przez enantan. W odróżnieniu, gdy stosowano wodne podłoże, ani wolna zasada, ani enantan perfenazyny nie były aktywne już drugiego dnia po podaniu leku.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu domięśniowym, perfenazyna jest powoli uwalniana z enantatu, poprzez działanie hydrolaz tkankowych. Maksymalne stężenia wolnej perfenazyny w osoczu uzyskuje się na 12 godzin po 5 dniach od wstrzyknięcia. Te stężenia w osoczu stopniowo maleją. Po 15-tu dniach, resztkowe stężenia uzyskane po podaniu drogą domięśniową są porównywalne do stężeń uzyskanych po podaniu drogą doustną.

Biodostępność osobniczo jest bardzo zróżnicowana.

Produkt jest usuwany z organizmu z moczem i kałem po zmetabolizowaniu przez wątrobę (utlenianie, hydroksydacja, odmetylowanie, tworzenie sulfotlenku w sprzężeniu z kwasem glukuronowym).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksyczności enantatu perfenazyny oceniono po podaniu pojedynczych dawek leku u szczurów, świnek morskich i psów oraz po podaniu wielokrotnych dawek u szczurów i psów. Wartości LD₅₀ po podskórnym podaniu enantatu perfenazyny wynosiły >1200 mg/kg u szczurów oraz około 1150 mg/kg u świnek morskich. U psów, którym domięśniowo podano dawki enantatu perfenazyny, wartości LD₅₀ wynosiły >200 mg/kg. Nie obserwowano cech toksyczności narządowej u szczurów i psów, którym enantan perfenazyny podawano raz w tygodniu lub raz na 2 tygodnie w postaci podskórnych lub domięśniowych wstrzyknięć w dawkach do 16 mg/kg przez 10 tygodni lub u psów, którym enantan perfenazyny podawano w postaci domięśniowych wstrzyknięć w dawce 12 mg/kg/tydzień przez 5 miesięcy.

W badaniach dotyczących wpływu leku na rozrodczość nie stwierdzono szkodliwego wpływu enantanu perfenazyny na rozwój zarodka i płodu po podskórnym podaniu leku w dawkach do 28 mg/kg u szczurów oraz 63 mg/kg u królików w 6, 11 oraz 13 dobie ciąży.

W badaniach u gryzoni stwierdzono wzmożony rozwój nowotworów gruczołu sutkowego w czasie przewlekłego stosowania leków z grupy neuroleptyków. Prawdopodobnym wytłumaczeniem tego zjawiska jest wykazany wpływ neuroleptyków na zwiększanie stężenia prolaktyny, utrzymujący się w czasie przewlekłego stosowania leków. Badania przeprowadzone w hodowlach tkankowych wskazują, że około jedną trzecią ludzkich raków gruczołu sutkowego stanowią nowotwory zależne od prolaktyny *in vitro*. Jednakże, w badaniu przeprowadzonym u myszy nie stwierdzono działania rakotwórczego chlopromazyny będącej prototypem fenotiazyny, podawanej doustnie w dawkach 5 mg/kg co drugi dzień przez 24 miesiące.

Opublikowane dane wskazują, że produkty lecznicze zawierające chlorowane fenotiazyny, takie jak perfenazyna, po aktywacji światłem *in vitro* działają potencjalnie fotogenotoksycznie. Dane zebrane w czasie ponad 40 lat obecności produktu na rynku nie wskazują na zwiększenie ryzyka działania fotomutagennego i/lub rakotwórczego po ekspozycji na światło słoneczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

propylu parahydroksybenzoesan
olej sezamowy

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Chronić od światła.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła o pojemności 1 ml, pakowane po 10 lub 100 sztuk ampulek wraz z ulotką informacyjną do tekturowego pudełka.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Otwarte ampułki produktu powinny być użyte natychmiast. Nie zużyty roztwór należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Schering-Plough Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruksela
Belgia

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1225

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.04.1999/28.06.2004/16.05.2005/17.09.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -02- 17

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15