

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYT JAKOŚCI  
2010-12-02

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trilafon, 2 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera 2 mg perfenazyiny (*Perphenazinum*).

Substancje pomocnicze, m.in. laktoza jednowodna.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Trilafon wskazany jest w leczeniu stanów psychiatrycznych, m.in. urojeniowych.

W małych dawkach może być stosowany w leczeniu zaburzeń lękowych.

Produkt Trilafon bywa także stosowany w leczeniu nudności i wymiotów u dorosłych.

#### 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.

##### Zaburzenia lękowe

Od 2 mg do 4 mg trzy razy na dobę.

##### Pacjenci z psychozą leczeni ambulatoryjnie

Początkowo od 4 mg do 8 mg trzy razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć tak szybko jak to możliwe do minimalnej dawki skutecznej.

##### Hospitalizowani pacjenci z psychozą

Podawać dawkę od 8 mg do 16 mg dwa do czterech razy na dobę. Unikać podawania dawki większej niż 64 mg na dobę.

##### Cieężkie nudności lub wymioty u dorosłych

Podawać dawkę od 8 mg do 16 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Sporadycznie można podawać dawkę 24 mg na dobę. Dawkę tę należy zmniejszyć tak szybko, jak jest to możliwe.

Długotrwałe podawanie dawek większych niż 24 mg na dobę jest możliwe tylko u hospitalizowanych pacjentów lub pacjentów znajdujących się pod stałą obserwacją.

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

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na perfenazynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Trilafon.

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

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

Trilafon 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 oziębianie ciała lodem i zastosowanie leków przeciwgorączkowych.

#### **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 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.

Produkt Trilafon 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.

#### **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.

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 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 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 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 przeciwpsychotycznych. U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Trilafon 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 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.

Produkt Trilafon zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

#### **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 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.

Należy unikać jednoczesnego stosowania fenotiazyn i leków zubożających, kawy, herbaty i innych napojów zawierających kofeinę lub pektyny, ponieważ mogą one zmniejszać wchłanianie fenotiazyn i zmniejszać odpowiedź terapeutyczną.

#### 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-hydroksyindoloctowego.

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.

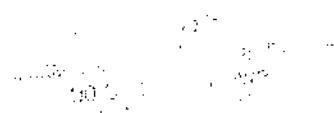
Wyniki testu ciążowego u pacjentek leczonych fenotiazynami, w zależności od rodzaju testu, mogą być fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie badano stosowania leku u kobiet w ciąży lub matek karmiących. Produkt Trilafon 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 dzieci matek leczonych fenotiazynami w czasie ciąży obserwowano reakcje pozapiramidowe, w tym pobudzenie, wzmożone napięcie, opistotonus, drżenia, wzmożenie odruchów, 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.













Fenotiazyny są metabolizowane głównie w wątrobie przez oksydację, hydroksylację, demetylację, tworzenie sulfotlenków i wiązanie z kwasem glukuronowym. Eliminacja z osocza może być szybsza niż z tkanek o dużej zawartości tłuszczów, głównie z OUN.

Uważa się, że wiek jest istotnym czynnikiem wpływającym na metabolizm i wydalanie fenotiazyn. Osoby w podeszłym wieku, płody i noworodki mają spowolniony metabolizm i wydalanie związków tej grupy. Metabolity fenotiazyn są mniej aktywne farmakologicznie niż związki macierzyste.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny perfenazyny oceniano po zatruciu ostrym u myszy, szczurów i psów, i po zatruciu subchronicznym i przewlekłym u szczurów i psów. Po podaniu doustnym wartość  $LD_{50}$  perfenazyny wynosiła 110 mg/kg mc. u myszy i 318 mg/kg mc. u szczurów i prawdopodobnie była większa niż 100 mg/kg mc. u psów. Po podaniu dożylnym wartości  $LD_{50}$  wynosiły odpowiednio 37, 38 i 51 mg/kg mc. u myszy, szczurów i psów.

Wielokrotne, codzienne podawanie doustne perfenazyny było dobrze tolerowane przez szczury i psy. Szczury otrzymujące perfenazynę codziennie przez 30 dni w dawkach do 20 mg/kg mc. oraz przez 6 miesięcy w dawkach do 5 mg/kg mc. nie miały istotnych zmian parametrów hematologicznych i histopatologicznych w porównaniu ze zwierzętami otrzymującymi roztwór chlorku sodu. Podobnie, u psów otrzymujących perfenazynę codziennie przez 30 dni lub 6 miesięcy, odpowiednio w dawce 25 lub 4 mg/kg mc., nie stwierdzono istotnych zmian związanych z podawaniem perfenazyny.

Badania wpływu na reprodukcję wykonano na szczurach i ciężarnych samicach szczurów. Zwierzęta otrzymywały perfenazynę doustnie w dawkach od 1 do 7 mg/kg mc./dobę. W badaniu dla porównania zastosowano grupę kontrolną i grupę narażoną na chlorpromazynę. Perfenazyna nie miała wyraźnego wpływu na liczbę zagnieżdżeń, wielkość płodów i płęć, jednakże liczba martwych noworodków w grupach narażonych była większa niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono działania teratogennego. Spośród 4200 noworodków tylko u dwóch z narażonych na perfenazynę stwierdzono zaburzenia rozwoju.

W innym badaniu wykazano działanie teratogenne perfenazyny. Stwierdzono występowanie rozszczepu podniebienia u myszy i szczurów (działania takiego nie obserwowano u królików) otrzymujących doustnie perfenazynę w dawkach kilkakrotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. Najmniejszą dawką powodującą rozszczep podniebienia u narażonych myszy była dawka 15 mg/kg mc./dobę, a u szczurów 25 mg/kg mc./dobę. U większości płodów z rozszczepem podniebienia stwierdzono także spowolnienie wzrostu i zmniejszenie masy ciała. W innych badaniach perfenazyna podawana doustnie ciężarnym samicom szczurów, w dawkach 120 i 150 razy większych od maksymalnej dobowej dawki zalecanej u ludzi, powodowała u potomstwa rozszczep podniebienia, retrognację, mikromelię, wodogłowie wewnętrzne, wrodzony brak oczu i małococze.

U gryzoni długotrwałe podawanie leków neuroleptycznych powodowało zwiększenie częstości nowotworów sutków. Może to być spowodowane zwiększeniem stężenia prolaktyny przez leki neuroleptyczne. Zwiększone stężenie prolaktyny utrzymuje się w czasie długotrwałego podawania. Badania na hodowlach tkankowych wskazują, że jedna trzecia nowotworów piersi u ludzi jest zależna od prolaktyny w warunkach *in vitro*. Jednakże nie stwierdzono takiego działania u myszy w badaniu działania rakotwórczego chlorpromazyny – podstawowy lek z grupy pochodnych fenotiazyny - podawanej doustnie w dawce 5 mg/kg mc. co drugi dzień przez 24 miesiące.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

laktoza jednowodna,  
skrobia kukurydziana,  
skrobia żelowana,  
magnezu stearynian.

Otoczka zawiera:

hypromeloza,

Makrogoł 6000,

Opaspray White (tytanu dwutlenek E 171, hydroksypropyloceluloza),  
parafina sproszkowana

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 30 (3 blistry po 10 szt.), 100 (5 blistrów po 20 sztuk) lub 500 tabletek (20 blistrów po 25 szt.).

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 4277

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

15 lipca 1999; przedłużono 27 września 2004, 04 lipca 2005; 08 sierpnia 2005; 26 listopada 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011-01-27

UWAGA  
Wszelkie zmiany w tekście  
dokumentacji technicznej  
dokonywane są w oparciu  
o decyzje Komisji Europejskiej