RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trilafon 2 mg compresse rivestite
Trilafon 4 mg compresse rivestite
Trilafon 8 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Trilafon 2 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene:
Principio attivo: Perfenazina 2 mg.

Trilafon 4 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene:
Principio attivo: Perfenazina 4 mg.

Trilafon 8 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene:
Principio attivo: Perfenazina 8 mg.

Eccipiente con effetti noti:
lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania. Nelle psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, etc.). Nelle sindromi mentali organiche accompagnate da delirio. Nei disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici. Nella depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi. Nel vomito e nel singhiozzo incoercibile. Nel trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio di **Trilafon** deve essere individualizzato a seconda della gravità del caso e della risposta al farmaco. E' sempre consigliabile tuttavia ricorrere alla dose minima efficace, poiché le pur rare manifestazioni collaterali presentano un aumento di frequenza e di gravità proporzionale all'aumento del dosaggio.

La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

A titolo esemplificativo si propone il seguente schema:

Per il trattamento di pazienti ambulatoriali (adulti e giovani di età superiore a 12 anni) il dosaggio medio è di 4-8 mg tre volte al giorno ovvero di 8-16 mg due volte al giorno.

Nei pazienti ospedalizzati la usuale dose orale di perfenazina è di 8-16 mg 2-4 volte al dì ovvero di 8-32 mg due volte al dì. In ogni caso non bisogna superare per via orale i 64 mg di perfenazina al giorno. L'azione antiemetica si ottiene con dosaggi medi di 8-12 mg suddivisi durante la giornata.

Anziani

Nel trattamento dei pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Popolazione pediatrica

La sicurezza d'impiego del prodotto nei soggetti di età inferiore a 12 anni non è stata stabilita, per cui l'uso nei bambini non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Stati comatosi o con marcato ottundimento e in soggetti trattati con dosi elevate di sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (alcool, barbiturici, oppiacei, ecc.) gravi stati di depressione; discrasie ematiche; depressione midollare o affezioni epatiche.

Trilafon è anche controindicato in pazienti con sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale, con o senza danno ipotalamico, poiché in tali pazienti si può instaurare una reazione ipertermica con temperature di oltre 40°C, talvolta non prima di 14-16 ore dalla somministrazione del farmaco. In tali situazioni si raccomanda di ricoprire il corpo interamente con ghiaccio; anche gli antipiretici possono essere utili.

La sicurezza d'impiego del prodotto nei soggetti di età inferiore a 12 anni non è stata stabilita, per cui l'uso nei bambini non è raccomandato.

Primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per le sue proprietà farmacologiche il prodotto deve essere usato con cautela negli anziani, nei soggetti portatori di affezioni cardiovascolari, feocromocitoma, malattie polmonari acute e croniche, affezioni renali, glaucoma, ipertrofia prostatica ed altre malattie stenosanti dell'apparato digerente ed urinario.

Gli effetti sulla crasi ematica debbono essere particolarmente seguiti tra la quarta e la dodicesima settimana di trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

L'esordio di una discrasia può essere tuttavia improvviso e quindi la comparsa di manifestazioni infiammatorie a carico della bocca e delle prime vie aeree deve essere seguita immediatamente da opportuni controlli ematologici.
In generale le fenotiazine non producono dipendenza psichica. Tuttavia a seguito di brusca interruzione di una terapia con alte dosi possono comparire gastrite, nausea, vomito, vertigini, tremori, irrequietezza motoria. Studi suggeriscono che tali sintomi possono essere ridotti con la somministrazione continuata di agenti antiparkinson per alcune settimane dopo l'interruzione del trattamento con le fenotiazine.
Speciale attenzione va posta nei pazienti con depressione psichica, ovvero durante la fase maniacale delle psicosi cicliche, per la possibilità di un rapido cambiamento del tono dell'umore verso la depressione.
L'effetto antiemetico dei fenotiazinici può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di concomitanti affezioni specie del tratto digerente o del sistema nervoso centrale come l'ostruzione intestinale, i tumori cerebrali, la sindrome di Reye. Per questo motivo tali sostanze debbono essere usate con prudenza in associazione ad antiblastici che a dosi tossiche possono provocare vomito.
Quando impiegato come antiemetico il prodotto deve essere usato in gravidanza solo nei casi di sintomatologia conclamata per la quale non sia possibile un intervento e non nei frequenti e semplici casi di emesi gravidica e tanto meno con fini preventivi di essa.
I neurolettici determinano un aumento del livello plasmatico della prolattina con possibili effetti sugli organi bersaglio. I prodotti contenenti fenotiazine debbono pertanto essere usati con la opportuna attenzione nelle donne con neoplasia mammaria.
Durante la terapia, specie se prolungata o ad alte dosi, bisogna tenere sempre presente l'evenienza degli effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale, del fegato, del midollo osseo, dell'occhio e dell'apparato cardiovascolare ed è quindi necessario eseguire periodici controlli clinici e di laboratorio.
Nei pazienti trattati con neurolettici si può sviluppare discinesia tardiva. I pazienti più anziani sono maggiormente a rischio della malattia. Sia il rischio di sviluppare la sindrome che la possibilità che essa divenga irreversibile aumentano con la durata del trattamento e con la dose totale cumulativa di neurolettici somministrata al paziente. Comunque, sebbene meno frequentemente, la sindrome può svilupparsi anche dopo periodi relativamente brevi di terapia con basse dosi.
Se il trattamento neurolettico viene eliminato, la discinesia tardiva può avere una remissione, parziale o completa. Il trattamento neurolettico di per sè può comunque sopprimere (o eliminare parzialmente) i segni e i sintomi della sindrome, e pertanto mascherare l'avanzare della malattia. Nei pazienti che necessitano di un trattamento cronico, occorre prevedere la dose più bassa e la durata più breve del trattamento utili a produrre una risposta clinica soddisfacente. La necessità di continuare con il trattamento deve essere periodicamente valutata.
Se in un paziente appaiono i segni e i sintomi della discinesia tardiva, si deve considerare di sospendere il farmaco. Comunque, alcuni pazienti possono necessitare del trattamento anche in presenza della sindrome.
Le fenotiazine aumentano lo stato di rigidità muscolare in individui affetti dal morbo di Parkinson o forme simili o da altri disturbi motori. La perfenazina può abbassare la soglia delle convulsioni in soggetti predisposti. Deve essere utilizzata con prudenza in situazioni di astinenza da alcool e in soggetti con patologia convulsiva. Se il paziente è in trattamento con farmaci anticonvulsivanti, può essere necessario un aumento della dose di tali farmaci quando vengono utilizzati unitamente a Trilafon.
In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato sindrome neurolettica maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della SNM consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato. Se si manifesta ipotensione, non si deve somministrare epinefrina, poiché la sua azione è bloccata e parzialmente invertita dalla perfenazina. Se occorre un vasopressore utilizzare la norepinefrina.
Ipotensione acuta e grave si è verificata con l'uso di fenotiazine, in particolar modo in pazienti con insufficienza mitralica o feocromocitoma.
Come per tutti i derivati della fenotiazina, la perfenazina non deve essere utilizzata indiscriminatamente. Alcuni degli effetti indesiderati della perfenazina tendono a comparire più frequentemente quando vengono somministrate dosi elevate. Comunque, come con altre fenotiazine, i pazienti trattati con perfenazina devono essere mantenuti sotto stretto controllo.
I pazienti in trattamento con fenotiazine debbono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare ricorrendo, se necessario, all'uso di speciali creme protettive.
Usare con cautela in soggetti esposti a temperature troppo alte o troppo basse in quanto le fenotiazine possono compromettere gli ordinari meccanismi di termoregolazione.
Un aumento della temperatura corporea, non diversamente spiegabile, può suggerire l'esistenza di intolleranza alla perfenazina; in tal caso il prodotto deve essere sospeso.
L'associazione con altri psicofarmaci richiede speciale cautela e vigilanza per evitare inattesi, indesiderati effetti di interazione.
Pazienti, prossimi ad un intervento chirurgico, trattati con dosi elevate di fenotiazine, devono essere attentamente controllati per possibili fenomeni ipotensivi. Comunque, può essere necessaria una quantità ridotta di anestetici o di farmaci depressori del sistema nervoso centrale. Poiché le fenotiazine e i farmaci depressori del sistema nervoso centrale (oppiacei, analgesici, antistaminici, barbiturici) si possono potenziare vicendevolmente, si raccomanda di somministrare il farmaco aggiunto in quantità inferiore al dosaggio normale e di usare cautela. Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.
Durante la fase post-operatoria in pochi pazienti in trattamento con fenotiazine si è verificata aspirazione di vomito. Anche se non è stata stabilita una relazione causale, questa possibile evenienza deve essere tenuta in considerazione durante la gestione post-operatoria.
Usare con cautela in pazienti trattati con atropina o simili a causa degli effetti anticolinergici additivi e anche in pazienti che saranno esposti a temperature particolarmente alte o a insetticidi fosforo-organici.
Deve essere evitato l'uso di alcool, in quanto potrebbe potenziare gli effetti del farmaco, compresa ipotensione. Il rischio di suicidio ed il pericolo di sovradosaggio può aumentare nei pazienti che fanno abuso di alcool.
Poiché le fenotiazine influiscono su molte funzioni organiche, il loro uso sicuro ed efficace richiede un pretrattamento e periodici test di laboratorio, soprattutto durante trattamenti ad alte dosi o prolungati. Periodicamente devono essere controllati la conta dei globuli rossi e la funzionalità epatica e renale. Se c'è il sospetto che il farmaco induca effetti cardiovascolari, deve essere fatto un elettrocardiogramma. Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento QT. Se compaiono anomalie nei test di funzionalità epatica o renale o discrasie ematiche, il trattamento con fenotiazine deve essere interrotto. L'uso di fenotiazine in pazienti con ridotta funzionalità renale richiede cautela.
Utilizzare con cautela in pazienti con insufficienza respiratoria dovuta ad infezioni polmonari, o con patologie respiratorie croniche quali asma grave o enfisema.
Deve essere tenuta presente la possibilità di danno epatico, depositi corneali e lenticolari e di discinesia irreversibile.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La possibilità di suicidio nei pazienti depressi perdura durante il trattamento e fino a remissione significativa dei sintomi. Pertanto questo tipo di pazienti non deve avere accesso a grandi quantità di Trilafon.
In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici e' stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non e' noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. **Trilafon** deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Poichè pazienti in trattamento con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con Trilafon e devono essere intraprese opportune misure preventive.

Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza
Dati derivanti da due grandi studi osservazionali hanno mostrato che pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici hanno un lieve aumento del rischio di morte rispetto ai pazienti non trattati. Tuttavia, i dati disponibili non sono sufficienti per poter fornire una stima precisa della dimensione del rischio. La causa dell'aumentato rischio non è nota.

Trilafon non è autorizzato per il trattamento di disturbi comportamentali correlati a demenza.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Le compresse di Trilafon contengono lattosio non sono quindi adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tenuto conto delle loro proprietà fondamentali, le fenotiazine possono variamente interferire con numerosi gruppi di farmaci.
Tra questi:

- *Sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale*: barbiturici, ansiolitici, anestetici, antistaminici, meperidina ed altri analgesici oppiacei. In caso di associazione usare cautela per evitare sovradosaggio e controllare accuratamente il paziente per evitare una eccessiva sedazione o depressione centrale.
- *Anticonvulsivanti*: per il noto effetto delle fenotiazine sulla soglia convulsiva, nei soggetti epilettici può rendersi necessario un aggiustamento della terapia specifica. Il rispettivo dosaggio dei farmaci in caso di associazione deve essere accuratamente determinato essendo possibile, tra l'altro, che le fenotiazine riducano il metabolismo della fenilidantoina, accentuandone la tossicità, e che i barbiturici, al pari di altri induttori enzimatici a livello microsomiale, possano accentuare il metabolismo delle fenotiazine. Occorre usare cautela in caso di somministrazione concomitante di perfenazina e fenitoina.

Gli antipsicotici possono provocare un aumento o una diminuzione dei livelli sierici di fenitoina.

- *Litio*: raramente l'associazione con fenotiazine ha determinato un'encefalopatia acuta.
- *Antiipertensivi*: tenuto conto degli effetti delle fenotiazine sul sistema nervoso autonomo e sulla pressione, l'intera-zione con farmaci usati nella terapia dell'ipertensione può essere variabile. In particolare le fenotiazine possono antagonizzare gli effetti della guanetidina e farmaci simili. Questa interazione può essere meno grave con la perfenazina che con altre fenotiazine. Se è noto l'antagonismo con guanetidina, può essere opportuno aumentare la dose di guanetidina o sostituirla con un altro farmaco antiipertensivo. D'altro canto, l'uso concomitante di fenotiazine con metildopa

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

e beta-bloccanti, utilizzati nell'ipertensione, può potenziare l'effetto ipotensivo, per cui le fenotiazine devono essere somministrate con cautela nei pazienti in trattamento con questi farmaci per evitare eccessiva ipotensione. L'uso concomitante di fenotiazine con propranololo (beta-bloccante) può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i farmaci.

- *Anticolinergici*: l'associazione di fenotiazine e farmaci parasimpaticolitici richiede cautela in quanto può favorire la comparsa di caratteristici effetti collaterali.
- *Farmaci ad attività leucopenizzante*: le fenotiazine non debbono essere associate a fenilbutazone, derivati tiouracilici ed altri farmaci potenzialmente mielotossici per l'effetto sinergico depressivo sulla crasi ematica.
- *Metrizamide*: tale sostanza aumenta il rischio di convulsioni da fenotiazine. E' necessario quindi sospendere la terapia almeno 48 ore prima di un esame mielografico e la somministrazione non deve essere ripresa prima di 24 ore dall'esecuzione di questo.
- *Alcool*: è sconsigliabile l'assunzione di alcool durante la terapia, in quanto può facilitare gli effetti collaterali centrali da fenotiazine.
- *Levodopa*: gli effetti di tale sostanza sono specificamente antagonizzati dalle fenotiazine; per questo motivo le fenotiazine devono essere evitate o usate con cautela nei soggetti con morbo di Parkinson.
- *Antiacidi*: evitare l'ingestione del prodotto assieme ad antiacidi (sali di alluminio inclusi) o altre sostanze che possono ridurre l'assorbimento delle fenotiazine.

Si veda anche il paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

Altri tipi di interazioni

I metaboliti urinari delle fenotiazine possono impartire una colorazione scura alle urine e dare risposte falsamente positive ai test dell'urobilinogeno, dell'amilasi, delle uroporfirine, dei porfobilinogeni e dell'acido 5-idrossi-indolacetico.

Poiché le fenotiazine possono causare una diminuzione della secrezione adrenocorticoide come conseguenza di un diminuito rilascio di corticotropina, la perfenazina può interferire con il test al metirapone di funzionalità ipotalamo-ipofisaria.

Nelle pazienti in trattamento con fenotiazine il test di gravidanza effettuato sulle urine può fornire risultati sia falsi positivi che falsi negativi.

I pazienti trattati con dosi terapeutiche di fenotiazine possono mostrare variazioni del tracciato elettrocardiografico, come allungamento dell'intervallo QT, accompagnato da estensione, riduzione e depressione dell'onda T. A dosaggi più alti può insorgere un abbassamento e un'inversione dell'onda T.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

Farmaci metabolizzati dal Citocromo P450 2D6

L'attività biochimica dell'isoenzima citocromo P450 2D6 (debrisochina idrossilasi) che metabolizza il farmaco è ridotta in un sottogruppo della popolazione caucasica (circa il 7-10% della popolazione caucasica è composta da soggetti detti "scarsi metabolizzatori"); non sono tuttavia disponibili stime affidabili sulla prevalenza della ridotta attività dell'isoenzima P450 2D6 nelle popolazioni asiatiche, africane e altre. Gli "scarsi metabolizzatori" presentano concentrazioni plasmatiche di antidepressivi triciclici (tricyclic antidepressants, TCA) più elevate di quanto atteso, dopo somministrazione di dosaggi usuali. A seconda della frazione del farmaco metabolizzata dal P450 2D6, l'aumento della concentrazione plasmatica può essere minimo o abbastanza elevato (pari a 8 volte l'aumento dell'AUC plasmatica dell'antidepressivo triciclico).

Inoltre, alcuni farmaci inibiscono l'attività di questo isoenzima e rendono i soggetti metabolizzatori normali simili agli scarsi metabolizzatori. Un individuo stabile ad un dato dosaggio di TCA può sviluppare una fortissima tossicità se viene sottoposto a terapia concomitante con uno di detti farmaci

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

inibitori. I farmaci inibitori del citocromo P450 2D6 ne comprendono alcuni che non vengono metabolizzati dall'enzima (chinidina, cimetidina) e molti che sono dei substrati del P450 2D6 (molti altri antidepressivi, le fenotiazine e gli antiaritmici di tipo 1C propafenone e flecainide). Tutti gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI), come la fluoxetina, la sertralina e la paroxetina, inibiscono il P450 2D6, ma l'ampiezza di tale inibizione può variare. La misura in cui le interazioni dei TCA con gli SSRI può porre problemi clinici dipende dal grado di inibizione e dalla farmacocinetica degli SSRI coinvolti. Ciononostante, occorre cautela nella somministrazione combinata di TCA e qualsiasi SSRI e anche nel passaggio da una categoria di farmaci all'altra. Particolarmente importante il fatto che debba trascorrere un tempo sufficiente prima di iniziare il trattamento con TCA in un paziente che abbia interrotto l'assunzione di fluoxetina: ciò a causa della lunga emivita del metabolita parente e attivo (possono essere necessarie almeno 5 settimane).
L'uso concomitante di antidepressivi triciclici e farmaci che possono inibire il citocromo P450 2D6 può richiedere dosi inferiori a quelle comunemente prescritte sia per gli antidepressivi triciclici che per gli altri farmaci. Inoltre, laddove uno di questi altri farmaci viene eliminato dalla combinazione terapeutica, potrà essere richiesta una dose maggiore di antidepressivo triciclico. E' auspicabile monitorare i livelli plasmatici dei TCA quando questi vengono somministrati insieme ad un altro farmaco noto per essere un inibitore del P450 2D6.

4.6.Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non somministrare nel corso del primo trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo, il prodotto deve essere somministrato solo quando ritenuto essenziale e comunque sempre sotto il diretto controllo del medico.
I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso **Trilafon** durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Allattamento
Poichè le fenotiazine vengono escrete rapidamente nel latte materno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o il farmaco, tenendo in considerazione l'importanza della terapia per la madre.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poichè i fenotiazinici inducono sedazione e sonnolenza, di ciò si deve tenere conto nei soggetti che conducono autoveicoli od altri macchinari o che svolgono lavori pericolosi.

4.8. Effetti indesiderati

Non tutti gli eventi avversi riportati in seguito sono stati riferiti con l'uso di Trilafon; tuttavia, a causa delle analogie farmacologiche tra i vari derivati delle fenotiazine è necessario considerarli singolarmente. Con il gruppo delle piperazine (a cui appartiene la perfenazina) i sintomi più comuni sono quelli extrapiramidali mentre altri sono meno frequenti (ad esempio, sedazione, ittero, discrasia ematica, convulsioni ed effetti sul sistema nervoso autonomo).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sistema nervoso centrale
Reazioni extrapiramidali – opistotono, trisma, torcicollo, torcicollo spastico, dolore e intorpidimento agli arti, irrequietezza motoria, crisi oculogire, iperriflessia, distonia, inclusi protrusione, alterazione del colore, dolore e arrotolamento della lingua, spasmo tonico dei muscoli masticatori, senso di costrizione alla gola, dizione confusa, disfagia, impossibilità a star seduti, discinesia, parkinsonismo e atassia. La loro incidenza e gravità di norma aumenta con l'aumentare del dosaggio, ma vi è una considerevole variazione individuale nella tendenza a manifestare questi sintomi. I sintomi extrapiramidali possono solitamente essere controllati con l'uso concomitante di agenti anti-parkinsoniani, quali benzatropina mesilato, e/o con la riduzione del dosaggio. Tuttavia, in alcuni casi le reazioni extrapiramidali possono persistere dopo l'interruzione del trattamento con perfenazina.

Discinesia persistente tardiva
Come con tutti gli agenti antipsicotici, la discinesia tardiva può comparire in alcuni pazienti in terapia a lungo termine ovvero può insorgere dopo l'interruzione del trattamento. Sebbene il rischio sembri maggiore negli anziani, specialmente nelle donne, trattati con alte dosi di farmaco, tale fenomeno può anche verificarsi in pazienti di ambo i sessi e nei bambini. I sintomi sono persistenti ed in alcuni pazienti sembrano irreversibili. Non sono note terapie efficaci per la discinesia tardiva: i farmaci anti-parkinson normalmente non alleviano i sintomi di tale sindrome. Sebbene molto meno comunemente che con l'uso prolungato, questa sindrome può svilupparsi dopo periodi di trattamento relativamente brevi e a basse dosi. Qualora insorgessero questi sintomi, si suggerisce di interrompere il trattamento con tutti gli agenti antipsicotici. La sindrome potrebbe venire nascosta qualora fosse necessario istituire nuovamente il trattamento, aumentare il dosaggio o passare ad un altro agente antipsicotico. Lievi movimenti vermicolari della lingua possono essere un segno precoce della sindrome. Interrompendo il trattamento in questo momento, la sindrome completa potrebbe non svilupparsi.

Altri effetti sul sistema nervoso centrale
Edema cerebrale; anomalie delle proteine del fluido cerebrospinale; attacchi convulsivi, particolarmente in pazienti con anomalie dell'EEG o con storia di tali disturbi, e cefalea.
In pazienti trattati con farmaci neurolettici è stata segnalata sindrome neurolettica maligna (SNM). E' una sindrome relativamente non comune, potenzialmente letale, caratterizzata da grave disfunzione extrapiramidale, accompagnata da rigidità ed eventualmente stupor o coma, ipertermia e disturbi autonomi, tra cui effetti cardiovascolari. Non esiste alcun trattamento specifico; la somministrazione del farmaco neurolettico dovrebbe essere interrotta immediatamente e si dovrebbe iniziare un trattamento di supporto intensivo idoneo. Se dopo la guarigione dalla SNM per il paziente è richiesto un trattamento con farmaci antipsicotici, è consigliabile un monitoraggio cautelativo, in quanto la SNM potrebbe ripresentarsi.
Può subentrare sonnolenza, soprattutto nel corso della prima o seconda settimana di trattamento; dopo di che,solitamente, tale disturbo scompare. Gli effetti ipnotici sembrano essere minimi, specialmente in pazienti cui è permesso rimanere attivi.

Eventi avversi a livello comportamentale
Aggravamento paradosso di sintomi psicotici, stati simil-catatonici, reazioni paranoiche, letargia, eccitamento paradosso, irrequietezza, iperattività, confusione notturna, sogni bizzarri e insonnia. Iperriflessia è stata riferita nel neonato quando una fenotiazina è stata somministrata nel corso della gravidanza.

Effetti del sistema autonomo
Occasionalmente secchezza delle fauci o salivazione, nausea, vomito, ritenzione gastrica, diarrea, anoressia, stipsi, stitichezza ostinata, fecaloma, ritenzione urinaria, frequente bisogno di urinare o incontinenza, paralisi della vescica, poliuria, congestione nasale, pallore, miosi, midriasi, visione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

offuscata, glaucoma, sudorazione, ipertensione, ipotensione e alterata frequenza del polso. Significativi effetti autonomi sono risultati poco frequenti in pazienti trattati con meno di 24 mg di perfenazina al giorno.
A seguito di terapia con fenotiazina può occasionalmente verificarsi ileo adinamico che, se grave, può causare complicanze e decesso. Ciò è particolarmente preoccupante nei pazienti psichiatrici che possono non richiedere spontaneamente di essere trattati per tale condizione.

Effetti allergici
Occasionalmente si possono verificare orticaria, eritema, eczema, dermatite esfoliativa, prurito, fotosensibilità, asma, febbre, reazioni anafilattoidi ed edema della laringe. Edema angioneurotico e dermatite da contatto sono stati riferiti nel personale infermieristico che ha somministrato le fenotiazine. In casi estremamente rari, l'idiosincrasia individuale ovvero l'ipersensibilità alle fenotiazine hanno causato edema cerebrale, collasso circolatorio e decesso.

Effetti endocrini
Lattazione, galattorrea, moderato ingrossamento mammario nelle donne e ginecomastia negli uomini dopo dosi elevate, disturbi del ciclo mestruale, amenorrea, alterazioni della libido, inibizione dell'eiaculazione, iperglicemia, ipoglicemia, glicosuria, sindrome della secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (ADH), falsa positività dei test di gravidanza.

Effetti cardiovascolari
Ipotensione posturale, tachicardia (specialmente con improvviso marcato aumento del dosaggio), bradicardia, arresto cardiaco, svenimento e capogiri. Talvolta l'effetto ipotensivo può provocare una condizione simile allo shock. Alterazioni non specifiche (effetto simil-chinidinico), solitamente reversibili, dell'ECG sono state osservate in alcuni pazienti sottoposti a trattamento con tranquillanti fenotiazinici.
I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con altri farmaci della stessa classe: casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.
In pazienti sottoposti a trattamento con fenotiazine è stata occasionalmente riferita morte improvvisa. In alcuni casi, il decesso era dovuto apparentemente ad arresto cardiaco; in altri, la causa sembrava essere asfissia dovuta ad insufficienza del riflesso della tosse. In alcuni pazienti non è stato possibile determinare la causa di morte né stabilire se la morte fosse da attribuire alla fenotiazina.

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda, con farmaci antipsicotici (frequenza non nota).

Effetti ematologici
Agranulocitosi, eosinofilia, leucopenia, anemia emolitica, porpora trombocitopenica e pancitopenia. La maggior parte dei casi di agranulocitosi sono avvenuti tra la quarta e la decima settimana di terapia.

Effetti epatici
Può insorgere danno epatico (stasi biliare). L'ittero - che compare solitamente tra la seconda e la quarta settimana di trattamento - è considerato come una reazione di ipersensibilità. L'incidenza è bassa. Il quadro clinico assomiglia a quello dell'epatite infettiva ma con le caratteristiche di laboratorio dell'ittero ostruttivo. E' solitamente reversibile; tuttavia è stato riportato ittero cronico.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali: sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (frequenza non nota. Vedi sezione 4.6).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Altri effetti
Particolari fattori collegati alla terapia a lungo termine comprendono: pigmentazione cutanea, soprattutto nelle aree esposte; alterazioni oculari che consistono nel deposito di fine sostanza particellare nella cornea e nel cristallino e che, nei casi più gravi, arrivano a opacità del cristallino a forma stellare; cheratopatie epiteliali; alterazioni retiniche; retinopatia pigmentaria.

Sono stati osservati inoltre: edema periferico; effetto epinefrinico inverso; aumento della PBI non attribuibile ad un aumento della tirossina; gonfiore parotideo (raro); iperpiressia; sindrome simile al lupus eritematoso sistemico; aumento dell'appetito e del peso; polifagia; fotofobia; debolezza muscolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Il trattamento di emergenza deve essere istituito immediatamente ed il paziente deve essere ricoverato al più presto. Occorre anche tener presente la possibilità che il paziente abbia contemporaneamente assunto alcool o altri farmaci.

Sintomi
Il sovradosaggio di perfenazina coinvolge principalmente il sistema extrapiramidale.
La sintomatologia da surdosaggio è generalmente una esaltazione dei molteplici effetti farmacologici della perfenazina.
Può verificarsi progressiva depressione del S.N.C. da sonnolenza a stupore o coma con areflessia; i bambini possono avere convulsioni. Pazienti con intossicazione moderata o allo stadio iniziale possono accusare irrequietezza, confusione ed eccitamento. Altri sintomi comprendono ipotensione, tachicardia, ipotermia, miosi, tremori, contrazioni muscolari, spasmi, rigidità o ipotonia, convulsioni, difficoltà alla deglutizione e alla respirazione, cianosi e collasso respiratorio e/o vasomotorio, talora con apnea improvvisa.

Trattamento
Il trattamento è sintomatico e di sostegno. Non vi è un antidoto specifico.
Se il paziente è cosciente bisogna indurre il vomito anche se l'emesi si è già manifestata spontaneamente.
E' da preferire lo stimolo farmacologico impiegando sciroppo di ipecacuana.
Però bisogna tener presente che l'ipecacuana ha una azione centrale in aggiunta a quella irritativa locale a livello gastrico, che può essere bloccata dall'effetto antiemetico della perfenazina. L'azione dell'ipecacuana viene facilitata dall'attività fisica e dalla contemporanea somministrazione di 240-360 ml di acqua. Se l'emesi non si manifestasse entro 15' occorre ripetere la dose di ipecacuana. Prendere le dovute precauzioni per evitare l'aspirazione del vomito specialmente nei bambini e nei lattanti. Una volta provocato il vomito, il residuo di farmaco nello stomaco può essere assorbito su carbone attivato somministrato in sospensione acquosa. Nei casi in cui il vomito fosse controindicato o non si manifestasse, specialmente nei bambini, praticare lavanda gastrica con soluzione fisiologica salina.
Negli adulti può essere usata acqua corrente tuttavia bisogna rimuoverne quanta più possibile prima della successiva somministrazione. I purganti salini, richiamando acqua nel-l'intestino per osmosi, possono risultare utili in quanto con la loro azione diluiscono rapidamente il contenuto dell'intestino.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Provvedimenti standard (ossigeno, liquidi per via endovenosa, corticosteroidi) devono essere utilizzati per trattare lo shock circolatorio o l'acidosi metabolica.
Mantenere una buona ventilazione polmonare ed una adeguata assunzione di liquidi e regolare la temperatura corporea. Può insorgere ipotermia, ma si può avere anche una grave ipertermia che deve essere prontamente ed adeguatamente trattata.
Eseguire un elettrocardiogramma e monitorare la funzionalità cardiaca per non meno di 5 giorni. Le aritmie cardiache possono essere trattate con neostigmina, piridostigmina o propranololo.
Vasocostrittori quali norepinefrina e fenilefrina possono essere usati per trattare l'ipotensione, **ma non deve essere usata l'epinefrina**. Gli anticonvulsivanti, quali anestetici per inalazione, diazepam o paraldeide sono indicati per controllare le convulsioni. Non sono indicati invece i barbiturici di cui la perfenazina aumenta l'attività depressiva centrale, ma non l'azione anticonvulsivante. Poichè le fenotiazine abbassano la soglia convulsiva, non devono essere somministrati stimolanti ad azione centrale convulsivante quali picrotossina o pentetrazolo. Se si riscontrasse una sintomatologia acuta di tipo parkinsoniano si possono somministrare benzatropina mesilato, triesifenidile o difenidramina.
A seguito di sovradosaggio tossico il paziente può non risvegliarsi per 48 ore, nonostante le misure di sostegno o di attacco attuate. La dialisi non è di alcuna utilità, date le basse concentrazioni plasmatiche del farmaco. Poiché il sovradosaggio è spesso deliberato, il paziente può tentare il suicidio in altro modo durante la fase di ricovero.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fenotiazine con struttura piperazinica.
Codice ATC: N05AB03

Meccanismo d'azione:
Perfenazina presenta azioni a tutti i livelli del sistema nervoso centrale, particolarmente a livello ipotalamico e dimostra proprietà ansiolitiche, antipsicotiche ed antiemetiche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Le fenotiazine sono prontamente assorbite dal tratto gastrointestinale e dai siti parenterali.
Il 50-70% di una dose somministrata per via orale viene rimossa rapidamente dalla circolazione portale e la circolazione enteroepatica è molto attiva.
Come risultato di ciò, una quantità inferiore di farmaco immodificato entra in circolo quando le fenotiazine sono somministrate per via parenterale.

Distribuzione
Dopo l'assorbimento, le fenotiazine sono distribuite rapidamente in tutti i tessuti corporei.
Tali farmaci sono altamente lipofili ed altamente legati a membrane e proteine.
Elevate concentrazioni di farmaco immodificato sono rilevabili a livello cerebrale, i metaboliti predominano a livello polmonare, nel fegato, nei reni, nella milza.

Biotrasformazione
Le fenotiazine sono metabolizzate principalmente a livello epatico attraverso ossidazione, idrossilazione, demetilazione, formazione di sulfossido e coniugazione con acido glicuronico.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'eliminazione dal plasma può essere più rapida che dai siti ad alto contenuto lipidico e ad elevato legame, in particolare dal sistema nervoso centrale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Il profilo tossicologico di perfenazina è stato valutato dopo somministrazione acuta in topi, ratti e cani, mentre le tossicità subacuta e cronica venivano valutate nei ratti e nei cani.
Quando somministrato per via orale, i valori di DL50 erano 37 mg/kg nei topi, 38 mg/kg nei ratti e 51 mg/kg nei cani.
Trattamenti prolungati con perfenazina per via orale nei ratti e nei cani sono stati ben tollerati.
Ci sono evidenze pubblicate indicanti che medicinali fenotiazinici clorurati, come la perfenazina, potenzialmente inducono fotogenotossicità in vitro dopo attivazione con la luce. L'esperienza post marketing non ha identificato alcun aumento di rischio di fotomutagenesi e/o carcinogenesi dovute all'esposizione alla luce, in più di 40 anni di commercializzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trilafon 2 mg compresse rivestite
Amido di mais, lattosio, magnesio stearato, amido pregelatinizzato, ipromellosa, macrogol, Opaspray bianco, paraffina.

Trilafon 4 mg compresse rivestite
Amido di mais, lattosio, magnesio stearato, amido pregelatinizzato, Opadry® white (ipromellosa, macrogol, titanio diossido, idrossipropilcellulosa).

Trilafon 8 mg compresse rivestite
Amido di mais, lattosio, magnesio stearato, amido pregelatinizzato, Opadry® white (ipromellosa, macrogol, titanio diossido, idrossipropilcellulosa).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di Validità

Compresse rivestite: 3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Trilafon 2 mg compresse rivestite – 20 compresse
Trilafon 4 mg compresse rivestite – 20 compresse
Trilafon 8 mg compresse rivestite – 20 compresse

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NEOPHARMED GENTILI S.r.l
Via S.G. Cottolengo, 15 – 20143 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Trilafon 2 mg compresse rivestite AIC: 013403023
Trilafon 4 mg compresse rivestite AIC: 013403035
Trilafon 8 mg compresse rivestite AIC: 013403011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Agosto 1963/Giugno 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).