

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pertriptyl 2 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pertriptyl 4 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pertriptyl 2 mg/25 mg tabl.: perfenatsiini 2,0 mg/tabletti  
amitriptyliinihydrokloridi 25,0 mg/tabletti

Pertriptyl 4 mg/25 mg tabl.: perfenatsiini 4,0 mg/tabletti  
amitriptyliinihydrokloridi 25,0 mg/tabletti

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää laktoosia (monohydraattina) 49,4 mg (Pertriptyl 2 mg/25 mg tabletti) ja 47,5 mg (Pertriptyl 4 mg/25 mg tabletti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

2 mg/25 mg tabl.: keltainen, pyöreä, kupera kalvopäällysteinen tabletti.

4 mg/25 mg tabl.: punaruskea, pyöreä, kupera kalvopäällysteinen tabletti.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Ahdistuneisuus, tuskaisuus ja masentuneisuus. Skitsofrenia, johon liittyy masentuneisuutta.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan pienin annoksin, ylläpitoannokset ovat tavallisesti seuraavat:

Keskivaikeat oireet: Pertriptyl 2 mg/25 mg tabl. tai Pertriptyl 4 mg/25 mg tabl. 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Vaikea psykoottinen depressio ja vaikea tuskadepressio: Pertriptyl 2 mg/25 mg kaksi tablettia kolme kertaa vuorokaudessa.

Pertriptyl 4 mg/25 mg tabl. sopii parhaiten, kun rauhoittavan vaikutuksen saaminen on etusijalla.

#### 4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, feokromosytooma, luuytimen toiminnanhäiriöt, aivovamma, glaukooma, prostatahypertrofia sekä tuore sydäninfarkti ja siihen liittyvät rytmihäiriöt. Pertriptyl ei sovellu pediatriseen käyttöön.

Samanaikainen hoito MAOI-valmisteilla (monoamiinioksidaasin estäjät) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Samanaikainen hoito amitriptyliinillä ja MAOI-valmisteilla voi aiheuttaa

serotoniinireyhtymän (yhdistelmä oireita, joka voi sisältää kiihtymystä, sekavuutta, vapinaa, myoklonuksen ja hypertermiaa). Amitriptyliinihoito voidaan aloittaa 14 vuorokautta sen jälkeen kun hoito irreversibeileillä, epäselektiivisillä MAOI-valmisteilla on lopetettu, ja vähintään yksi vuorokausi sen jälkeen kun hoito reversibeileillä moklobemidilla on lopetettu. Hoito MAO:n estäjällä voidaan aloittaa 14 vuorokautta amitriptyliinihoidon lopettamisen jälkeen.

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### QT-ajan pidentyminen

Neuroleptit saattavat pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. Kääntyvien kärkien takykardia -tapauksia ja äkkikuolemia on ilmoitettu (ks. myös kohta 4.8). QT-ajan pidentymis- ja rytmihäiriötapauksia on ilmoitettu amitriptyliinin markkinoilletulon jälkeisenä aikana. Varovaisuuden noudattaminen on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, synnynnäinen tai suvussa esiintynyt pitkä QT -syndrooma tai jotka käyttävät samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. myös kohta 4.5). Elektrolyyttihäiriöiden (hypokalemia, hyperkalemia ja hypomagnesemia) tiedetään lisäävän rytmihäiriöiden vaaraa. Ne pitää korjata ennen Peritriptyl-hoidon aloitusta ja myös hoidon aikana (ks. myös kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

##### Serotoniinireyhtymä

Peritriptyl-valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien (ks. kohta 4.3), selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai tiettyjen opioidien (esim. tramadoli, buprenorfiini), samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielen tilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

##### Muut

Hoidettaessa sydänsairaita, maksan tai keuhkojen vajaatoimintaa tai dementiaa sairastavia, diabeetikkoja, iäkkäitä potilaita tai epileptikkoja on noudatettava huomattavaa varovaisuutta ja pyrittävä pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä, koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä. Kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Peritriptyl-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Muiden psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Peritriptyl voi olla haitallinen antikolinergiselle vaikutukselle herkillä potilailla, kuten sulkukulmaglaukoomaa, parkinsonismia tai eturauhasen liikakasvua sairastavilla.

Peritriptyl-hoito on syytä lopettaa vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Varovaisuutta on yhteisvaikutusvaaran vuoksi noudatettava annettaessa Peritriptyliä potilaalle, joka saa myös muita lääkkeitä.

Randomisoitujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten mukaan aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä dementiaipotilailla, joilla on käytössä atyyppinen psykoosilääke. Tämän mekanismia ei tiedetä. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden

käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Perfenatsiinia tulee käyttää varoen niillä potilailla, joilla on aivohalvauksen riski.

#### Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin, ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Pertriptyl-valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

#### Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *MAO:n estäjät:*

Yhteiskäyttö MAO:n estäjien kanssa (ei-selektiiviset sekä MAO A -selektiiviset (moklobemidi) ja MAO B -selektiiviset (selegiliini)) on vasta-aiheista serotoniinireyhtymän riskin takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Muut serotonergiset lääkevalmisteet:*

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai tietyt opioidit (esim. tramadoli, buprenorfiini); näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

*CYP2D6:n estäjät:* Perfenatsiini ja amitriptyliini kilpailevat samasta metaboloivasta entsyymistä (sytokromi P450 2D6). Perfenatsiini, amitriptyliini ja muut CYP2D6:n kautta metaboloituvat aineet voivat estää toistensa metaboliaa. Isoentsyymin CYP2D6 toiminta voi estyä useiden lääkeaineiden vaikutuksesta. Näitä ovat esim. neuroleptiset lääkkeet, serotoniinin takaisinoton estäjät, beetasalpaajat ja rytmihäiriölääkkeet. Esimerkkejä voimakkaista CYP2D6:n estäjistä ovat bupropioni, fluoksetiini, paroksetiini ja kinidiini. Nämä lääkeaineet voivat vähentää oleellisesti trisyklisten masennuslääkkeiden aineenvaihduntaa ja suurentaa merkittävästi pitoisuuksia plasmassa. Harkitse amitriptyliinin ja perfenatsiinin pitoisuuksien seuraamista plasmasta aina, kun Pertriptyl-valmistetta annetaan yhdessä sellaisen lääkkeen kanssa, jonka tiedetään olevan voimakas CYP2D6:n estäjä. Pertriptyl-annoksen säätäminen voi olla tarpeen. Varovaisuutta suositellaan, jos Pertriptyl-valmistetta annetaan samanaikaisesti duloksetiinin (CYP2D6:n kohtalainen estäjä) kanssa.

#### *Muut:*

Valproaatti voi estää perfenatsiinin metaboliaa. Lisäksi kinidiini ja simetidiini voivat estää perfenatsiinin ja amitriptyliinin metaboliaa. Natriumvalproaatti ja valpromidi saattavat nostaa amitriptyliinin plasmapitoisuutta. Tämän vuoksi suositellaan kliinistä seuranta. Disulfiraami alentaa perfenatsiinin ja nostaa amitriptyliinin pitoisuutta plasmassa. Dekstropoksifeeni ja flukonatsoli voivat estää amitriptyliinin metaboliaa.

Karbamatsepiini, fenobarbitaali, tupakointi ja omepratsoli voivat nopeuttaa perfenatsiinin ja amitriptyliinin eliminaatiota.

Yhteiskäyttöä muiden QT-aikaa pidentävien sekä elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien lääkkeiden kanssa tulee välttää.

Perfenatsiini ja amitriptyliini voimistavat muiden antikolinergisten aineiden vaikutuksia ja voivat mahan ja suolen tyhjenemistä hidastaessaan vaikuttaa muiden aineiden imeytymiseen.

Perfenatsiini ja amitriptyliini voimistavat muiden aineiden, esimerkiksi alkoholin, anksiolyyttien, antidepressanttien, antipsykoottien, unilääkkeiden ja antihistamiinien keskushermostoa lamaavaa

vaikutusta.

Pertriptyliä saavilla potilailla adrenaliini saattaa aiheuttaa käänteisreaktion. Pertriptyyl voi heikentää klonidiinin ja metyyliidopan, reserpiinin ja brettylin verenpainetta laskevaa vaikutusta. Perfenatsiinin ja amitriptyliinin käyttö muiden rytmihäiriöille altistavien aineiden kanssa lisää arytmiariskiä. Amitriptyliini voi pidentää varfariinia saavien protrombiiniaikaa.

Sympatomimeetit, levodopa ja tyroksiini voivat yhdessä amitriptyliinin kanssa aiheuttaa voimakkaan sympaattisen tonuksen, lisätä rytmihäiriöriskiä ja nostaa verenpaineen vaarallisen korkeaksi.

#### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Perfenatsiini ja amitriptyliini läpäisevät istukan ja erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ne aiheuttavat suurina annoksina joillekin eläinlajeille sikiövaurioita, mutta ihmisellä kummankaan ei kuitenkaan tiedetä olevan teratogeeninen. Psykoosilääkkeille (myös Pertriptyyl) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Rintamaidosta imeväiseen tuleva perfenatsiini- ja amitriptyliinimäärä on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole farmakologista vaikutusta, eikä kliinisiä vaikutuksia ole havaittavissa.

Varmuuden vuoksi Pertriptyyl-hoidosta raskauden ja imetyksen aikana on kuitenkin syytä pidättäytyä. Mikäli hoitoa pidetään välttämättömänä, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja pyrittävä lääkkeettömään jaksoon juuri ennen laskettua aikaa.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Sekä perfenatsiini että amitriptyliini aiheuttavat sedaatiota ja motorisen suorituskyvyn heikkenemistä. Erityisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana Pertriptyliä saavien potilaiden kyky ajaa autoa ja suoriutua muista tarkkuutta vaativista tehtävistä on heikentynyt. Hoidon jatkuessa sedatoivaa vaikutusta kohtaan kuitenkin kehittyy toleranssia.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

Amitriptyliini ja vähemmässä määrin perfenatsiini aiheuttavat antikolinergisiä haittoja, kuten suun kuivumista, virtsaretenttiota, akkommodaatiovaikeutta, sykkeen nousua, ummetusta, sulkukulmaglaukooman akutisoitumista, impotenssia ja muistihäiriöitä. Kumpikin salpaa myös alfareseptoreita ja voi aiheuttaa asenohypotoniaa, priapismia ja ejakulaatiovaikeuksia.

Erityisesti hoidon alkuvaiheessa sekä perfenatsiini että amitriptyliini aiheuttavat sedaatiota, väsymystä ja huomiokyvyn heikkenemistä, joille kehittyy ensimmäisten hoitoviikkojen kuluessa toleranssia.

Sekä piperatsiinineuroleptit että trisykliset masennuslääkkeet alentavat kouristuskyvyn. Muilla kuin epileptikoilla kouristusriski on Pertriptyylistä saatavin annoksin kuitenkin hyvin pieni. Perfenatsiini voi muiden antipsykoottien tavoin aiheuttaa akuutteja dystonioita, akatisiaa, parkinsonismin kaltaisia oireita ja pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän. Pitkäaikainen perfenatsiinilääkitys voi myös aiheuttaa tardiivia dyskinesiaa ja perioraalista treemoria.

Sekä perfenatsiini että amitriptyliini altistavat rytmihäiriöille erityisesti suurina annoksina ja muiden sydämen sähköiseen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa käytettäessä.

Perfenatsiini aiheuttaa osalle potilaista dopamiinisalpauksesta johtuvaa hyperprolaktinemiaa ja siihen liittyviä kuukautishäiriöitä, rintojen kasvua ja gynekomastiaa. Muiden sedatiivisten aineiden tavoin perfenatsiini ja amitriptyliini voivat aiheuttaa libidon muutoksia ja viivästyttää orgasmia.

Lisäksi perfenatsiini ja amitriptyliini voivat aiheuttaa glukoositoleranssin muutoksia, epätarkoituksenmukaista antidiureettisen hormonin eritystä, hirsutismia, ruokahalun muutoksia, painonnousua ja laihutumista.

Sekä perfenatsiini- että amitriptyliiniyliherkkyys voi ilmetä iho-oireina: nokkosrokkoa, dermatiittia, kutinaa ja muita iho-oireita ilmenee runsaalla 5 %:lla potilaista, useimmiten aiheuttajana on perfenatsiini. Perfenatsiini ja hyvin harvoin myös amitriptyliini aiheuttavat osalle näkyvän valon ja UVA-aallonpituuksien valoyliherkkyyttä.

Perfenatsiini aiheuttaa yleensä lieväoireisen kolestaattisen hepatiitin noin yhdelle prosentille hoidetuista, amitriptyliini huomattavasti harvemmin.

Perfenatsiini aiheuttaa lievää leukosytoosia tai leukopeniaa jopa 30 %:lle hoidetuista. Vakavat verimuutokset, kuten agranulosytoosi ja aplastinen anemia ovat perfenatsiinilla ja amitriptyliinillä hyvin harvinaisia.

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen tai yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen tai hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Lievä leukosytoosi tai leukopenia		Vakavat verimuutokset kuten agranulosytoosi, aplastinen anemia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun muutokset, painon nousu	Glukoositoleranssin muutokset, epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityy	Laihtuminen	
Psyykkiset häiriöt			Hallusinaatiot	
Hermosto	Sedaatio, väsymys, huomiokyvyn heikkeneminen, muistihäiriöt, akuutit dystoniat, akatisia, parkinsonismin kaltaiset oireet		Kouristukset, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, pitkäaikainen lääkitys voi aiheuttaa tardiivia dyskinesiaa ja perioraalista tremoria	
Silmät	Akkomodaatiovaikeus	Sulkukulmaglaukooman akutisoituminen		Kuivasilmäisyys
Sydän	Sykkeeseen nousu	Rytmihäiriöt (sekä perfenatsiini että amitriptyliini)	Selittämätön äkkikuolema, sydänpysähdys,	

		altistavat rytmihäiriöille suurina annoksina ja muiden sydämen sähköiseen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa käytettäessä)	kääntyvien kärkien takykardia, kammioarytmia- VF, VT	
Verisuonisto	Asentohypotensio			
Ruuansulatus-elimistö	Suun kuivuminen, ummetus			
Maksa ja sappi	Lieväoireinen kolestaattinen hepatiitti			
Iho ja ihonalainen kudος	Nokkosrokko, dermatiitti, kutina	Hirsutismi	Valoyliherkkyys	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaretentio		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat	Libidon muutokset, orgasmin viivästyminen, ejakulaatiovaikeus, perfenatsiinin osalle potilaista aiheuttamaan hyperprolaktinemiaan liittyen kuukautishäiriöitä, rintojen kasvua ja gynekomastiaa	Priapismi	Impotenssi	
Tutkimukset	Pidentynyt QT-aika EKG:ssa			

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9. Yliannostus**

##### Oireet

## Perfenatsiini

Perfenatsiinin hengenvaarallinen annos aikuiselle on noin 800 mg (Pertriptyl 2 mg/25 mg -pakkauksessa enintään 200 mg, Pertriptyl 4 mg/25 mg -pakkauksessa enintään 400 mg). Yliannostuksen oireina ovat huomattavan vaikeat ekstrapyramidaalioireet ja vähäisemmässä määrin muut yllä esitetyt haitat. Oireet ovat voimakkaimmillaan yleensä viimeistään 24 tuntia yliannoksesta.

## Amitriptyliini

*Antikolinergiset oireet:* Mydriaasi, takykardia, virtsaumpi, limakalvojen kuivuminen, vähentyneet suolen liikkeet. Kouristukset. Kuume. Keskushermoston toimintojen äkillinen lamaantuminen. Tajunnantason lasku, joka voi johtaa koomaan. Hengityslama.

*Sydänoireet:* Rytmihäiriöt (kammioperäiset takyarrytmiat, kääntyvien kärkien takykardia, kammiovärinä). EKG:ssa näkyy luonteenomaisesti pidentynyt PR-väli, QRS-kompleksin leveneminen, pidentynyt QT-aika, T-aallon latistuminen tai inversio, ST-välin vajoama ja eriasteisia johtumishäiriöitä aina sydänpysähdykseen. QRS-kompleksin leveneminen korreloi yleensä hyvin toksisuuden vaikeusasteen kanssa akuutissa yliannostuksessa. Sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen shokki. Metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyponatremia. Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä seurannassa ja kirjallisuudessa on raportoitu tapauksia, joissa amitriptyliinin yliannostus on aiheuttanut Brugadan oireyhtymän ilmenemisen ja Brugadan EKG-muutoksia (BEP).

Aikuisella  $\geq 750$  mg annoksen ottaminen voi johtaa vakavaan myrkytykseen (Pertriptyl-pakkauksessa enintään 2,5 g). Samanaikainen alkoholin tai muiden psykotrooppisten lääkkeiden käyttö voi pahentaa yliannostuksen vaikutuksia. Yksilöllinen vaste yliannokselle vaihtelee suuresti. Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapset ovat erittäin alttiita koomalle, kardiotoxisuudelle, hengityslamalle, kouristuskohtauksille, hyponatremialle, letargialle, sinustakykardialle, uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja hyperglykemialle.

Heräämisen yhteydessä sekavuus, agitaatio, hallusinaatiot ja ataksia ovat jälleen mahdollisia.

## Hoito

1. Sairaalahoido (teho-osastolla) tarvittaessa. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.
2. Arvioi ja varmista hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron toiminta. Avaa laskimoyhteys. Huolellinen seuranta on välttämätöntä myös komplisoimattomissa tapauksissa.
3. Tutki potilas kliinisten löydösten varalta. Tarkista virtsa ja elektrolyytit - tarkkaile matalien kaliumarvojen varalta ja virtsan eritystä. Tarkista valtimoveren kaasuarvot asidoosin varalta. Ota EKG -tutki, onko QRS  $> 0,16$  sekuntia.
4. Sekayliannostapauksissa flumatseniilia ei saa antaa bentsodiatsepiinin toksisuuden kumoamiseksi.
5. Harkitse mahahuuhtelua vain, jos mahdollisesti tappavan annoksen ottamisesta on kulunut alle tunti.
6. Jos lääkkeen ottamisesta on alle tunti, anna 50 g aktiivihiihtä.
7. Hengitysteiden avoimuus varmistetaan tarvittaessa intuboimalla. Hengityskonehoitoa suositellaan mahdollisen hengityspysähdyksen varalta. Sydämen toiminnan jatkuva EKG-seuranta 3–5 päivän ajan. Seuraavien hoito päätetään tapauskohtaisesti.
  - leveät QRS-kompleksit, sydämen vajaatoiminta ja kammioperäiset rytmihäiriöt
  - verenkierron vajaatoiminta
  - hypotensio
  - hypertermia
  - kouristukset
  - metabolinen asidoosi
8. Levottomuutta ja kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.
9. Potilaita, joilla on toksisuuden merkkejä, seurataan vähintään 12 tunnin ajan.
10. Tarkkaile potilasta rhabdomyolysin varalta, jos hän on ollut tajuton huomattavan pitkän aikaa.
11. Koska yliannostus on usein tahallista, potilaat voivat yrittää itsemurhaa muilla keinoin

toipumisvaiheen aikana. Tämän lääkeluokan kanssa on ilmennyt kuolemantapauksia sekä tahallisen että tahattoman yliannostuksen vuoksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1. Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, masennuslääkkeiden ja muiden psyykenlääkkeiden yhdistelmävalmisteet ATC-koodi: N06CA01.

Perfenatsiini on fentiatsiinin piperatsiinijohdos. Se salpaa dopamiinin D2-reseptoreita ja ilmeisesti tähän perustuen vaikuttaa antipsykoottisesti ja aiheuttaa spontaanin aktiivisuuden ja aggressiivisuuden vähenemisen sekä emotionaalista välinpitämättömyyttä. Perfenatsiinilla on myös antiemeettinen, anksiolyyttinen ja kohtalainen epäspesifinen sedatiivinen vaikutus. Lisäksi se salpaa D1-, H1-,  $\alpha$ 1-, muskariini- ja serotoniinireseptoreita.

Amitriptyliini on trisyklisiin masennuslääkkeisiin kuuluva tertiaarinen amiini. Se estää jokseenkin yhtä tehokkaasti sekä noradrenaliinin että 5-hydroksitryptamiinin takaisinottoa synapsiraosta presynaptiseen hermosoluun ja voimistaa siten näiden amiinien vaikutusta. Lisäksi se salpaa muskariini-, H1- ja  $\alpha$ 1-reseptoreita ja heikosti myös dopamiinireseptoreita. Amitriptyliini kohottaa depressiivisten ihmisten mielialaa aiheuttamatta euforiaa sekä parantaa keskittymis- ja aloitekykyä. Kliinisten vaikutusten ilmenemiseen kuluu 2–4 viikkoa hoidon alusta. Normaalialue mielialaa amitriptyliini ei kohota.

### **5.2. Farmakokineetiikka**

Perfenatsiini imeytyy täydellisesti ruuansulatuskanavasta, mutta alkureitin aineenvaihdunnan vuoksi sen biologinen hyötyosuus on 30–40 %. Huippupitoisuus tulee seerumiin 1–3 tunnissa suun kautta annostelusta. Perfenatsiinista on plasmassa vapaana 7–10 % ja sen jakaantumistilavuus on 20 l/kg. Plasmaan tulevat pitoisuudet riippuvat lähinnä perfenatsiinin sitoutumisesta kudoksiin. Perfenatsiini läpäisee istukan ja erittyy ihmisen rintamaitoon. Se metaboloituu lähinnä inaktiiviksi metaboliiteiksi, osin sytokromi P450 2D6 -entsyymin kautta. Se erittyy virtsaan pääasiassa konjugoituneina metaboliitteina, ja sen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Maksan vajaatoimintaa sairastavat, iäkkäät potilaat, imeväiset, sikiöt ja geneettisesti hitaat metaboloijat eliminoivat perfenatsiinia tavanomaista hitaammin. Amitriptyliini imeytyy lähes täydellisesti ruuansulatuskanavasta, mutta alkureitin aineenvaihdunnan vuoksi sen hyötyosuus on n. 50 %. Huippupitoisuus tulee seerumiin 4–8 tunnissa suun kautta annostelusta. Amitriptyliinistä on plasmassa vapaana 5 % ja sen jakaantumistilavuus on 15 l/kg. Se läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon. Amitriptyliinin puoliintumisaika on 10–28 tuntia. Se metaboloituu aktiivisiksi metaboliiteiksi: nortriptyliiniksi, hydroksiamitriptyliiniksi ja hydroksinortriptyliiniksi, joista nortriptyliinillä (puoliintumisaika 30 h) on huomattava kliininen merkitys. Hydroksylaatioreaktiot katalysoi sytokromi P450 2D6. Amitriptyliini erittyy virtsaan pääasiassa hydroksyloituneina metaboliitteina ja niiden konjugaatteina. Maksan vajaatoimintaa sairastavat, iäkkäät potilaat ja geneettisesti hitaat metaboloijat eliminoivat amitriptyliiniä tavanomaista hitaammin.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Perfenatsiini on teratogeeninen rotilla ja hiirillä hyvin suurina annoksina. Teratogeeninen vaikutus ei ilmene rotilla, kun annos on 4–7 kertaa niin suuri kuin ihmiselle suositettu, eikä kaniineilla. Amitriptyliinillä ei ole karsinogeenista vaikutusta. Amitriptyliini ja muut trisykliset masennuslääkkeet ovat teratogeenisia kanoilla ja kaniineilla, mutta eivät rotilla eivätkä hiirillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**



#### Tabletitydin:

Maissitärkkelys  
Laktoosimonohydraatti  
Povidoni  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Piidioksidi, kolloidinen vedetön  
Magnesiumstearaatti.

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Makrogoli 300  
Titaanidioksidi (E 171)  
2 mg/25 mg tabletti: Kinoliinikehainen (E 104)  
4 mg/25 mg tabletti: Punainen rautaoksidi (E 172).

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

HDPE tölkki; 100 tablettia.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

2 mg/25 mg tabletti: 4472  
4 mg/25 mg tabletti: 4473

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.1.1967  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.6.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pertriptyl 2 mg/25 mg filmdragerad tablett

Pertriptyl 4 mg/25 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pertriptyl 2 mg/25 mg tabl.:     perfenazin 2,0 mg/tablett  
  amitriptylinhydroklorid 25,0 mg/tablett

Pertriptyl 4 mg/25 mg tabl.:     perfenazin 4,0 mg/tablett  
  amitriptylinhydroklorid 25,0 mg/tablett

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller laktos (som monohydrat) 49,4 mg (Pertriptyl 2 mg/25 mg tablett) och 47,5 mg (Pertriptyl 4 mg/25 mg tablett).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

2 mg/25 mg tabl.: gul, rund, konvex filmdragerad tablett.

4 mg/25 mg tabl.: rödbrun, rund, konvex filmdragerad tablett.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ångest och depression. Schizofreni med associerad depression.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen börjas med små doser, upprätthållsdoserna är vanligtvis enligt följande:

Medelsvåra symptom: Pertriptyl 2 mg/25 mg tabl. eller Pertriptyl 4 mg/25 mg tabl. 3–4 gånger per dygn.

Svår psykotisk depression och svår depression: Pertriptyl 2 mg/25 mg två tabletter tre gånger per dygn.

Pertriptyl 4 mg/25 mg tabl. passar bäst då det viktigaste är att få en lugnande effekt.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, feokromocytom, funktionsstörningar i benmärgen, hjärnskada, glaukom, prostatahypertrofi och nylig hjärtinfarkt och associerade arytmier. Pertriptyl lämpar sig inte för pediatrik användning.

Samtidig behandling med MAOI-preparat (monoaminoxidashämmare) är kontraindicerat (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med amitriptylin och MAOI-preparat kan orsaka serotonergt syndrom (en kombination av symptom som kan innefatta agitation, förvirring, darrningar, myoklonus

och hypertermi). Amitriptylinbehandlingen kan inledas 14 dygn efter att behandlingen med irreversibla, icke-selektiva MAOI-preparat har avslutats, och minst ett dygn efter att behandling med reversibelt moklobemid har avslutats. Behandling med MAO-hämmare kan inledas 14 dygn efter avslutande av behandling med amitriptylin.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Förlängning av QT-tiden

Neuroleptika kan förlänga QT-tiden på ett dosberoende sätt. Fall av *torsades de pointes* och plötsliga dödsfall har rapporterats (se även avsnitt 4.8). Fall av förlängning av QT-tid och arytmier har rapporterats efter marknadsinträdet av amitriptylin. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter som har signifikant bradykardi, okompenserad hjärtsvikt, hereditärt eller i släkten förekommande långt QT-syndrom eller som samtidigt använder läkemedel som förlänger QT-tiden (se även avsnitt 4.5). Elektrolytstörningar (hypokalemi, hyperkalemi och hypomagnesemi) ökar risken för arytmier. De ska korrigeras innan påbörjande av behandlingen med Pertriptyl och även under behandlingen (se även avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

##### Serotonergt syndrom

Samtidig användning av Pertriptyl-preparatet med andra serotonerga läkemedel, såsom t.ex. MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel) eller vissa opioider (t.ex. tramadol, buprenorfin) kan leda till serotonergt syndrom som kan vara ett livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Ifall samtidig användning av andra serotonerga läkemedel är kliniskt nödvändigt ska patienten övervakas noggrant särskilt i början av behandlingen och vid doshöjning.

Symptom på serotonergt syndrom är t.ex. förändringar i sinnesstämningen, instabilitet i det autonoma nervsystemet, neuromuskulära avvikelser och/eller symptom i magtarmkanalen.

Ifall serotonergt syndrom misstänks hos en patient finns det skäl att överväga en dosminskning eller avbrytande av behandlingen beroende på symptomens svårighetsgrad.

##### Övriga

Vid behandling av patienter med hjärtsjukdom, lever- eller lungsvikt eller dementa patienter, diabetiker, äldre patienter eller epileptiker ska märkbar försiktighet iaktas och den lägsta effektiva dosen strävas efter.

Venös tromboembolism (VTE) har rapporterats i samband med användning av antipsykotiska läkemedel eftersom patienter som behandlas med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer som utsätter för detta. Alla eventuella riskfaktorer ska observeras både innan påbörjandet av behandlingen med Pertriptyl och under behandlingen, och förebyggande åtgärder ska vidtas.

Samtidig användning med andra antipsykotika ska undvikas.

Pertriptyl kan vara skadligt för patienter som är känsliga för en antikolinergisk effekt, såsom patienter som lider av trångvinkelglaukom, parkinsonism eller prostatahypertrofi.

Behandlingen med Pertriptyl ska avslutas gradvis för att undvika utsättningssymptom.

Försiktighet ska iaktas då Pertriptyl ges till patienter som även får andra läkemedel på grund av fara för interaktioner.

Enligt randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier stiger risken för cirkulationsstörningar i hjärnan till det tredubbla hos de demenspatienter som använder ett atypiskt antipsykotikum. Mekanismen för detta är okänd. En förhöjd risk kan inte uteslutas vid användning av andra antipsykotika eller för andra patientgrupper heller. Perfenazin ska användas med försiktighet hos de patienter som har en risk för stroke.

### Ökad dödlighet hos äldre personer som lider av demens

Resultaten från två stora uppföljningsstudier visade att äldre personer med demens som behandlas med antipsykotika har en något förhöjd dödlighetsrisk jämfört med de som inte behandlas. Det finns inte tillräckligt mycket data för att noggrant utvärdera riskens storlek, och orsaken bakom den förhöjda risken är okänd.

Pertriptyl-preparatet har inte godkänts för behandling av beteendestörningar associerade med demens.

### Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### *MAO-hämmare:*

Samtidig användning med MAO-hämmare (icke-selektiva samt MAO A-selektiva (moklobemid) och MAO B-selektiva (selegilin)) är kontraindicerat på grund av risk för serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### *Andra serotonerga läkemedel:*

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller vissa opioider (t.ex. tramadol, buprenorfin); samtidig användning med dessa läkemedel höjer risken för serotonergt syndrom (som kan vara ett livsfarligt tillstånd) (se avsnitt 4.4).

*CYP2D6-hämmare:* Perfenazin och amitriptylin konkurrerar om samma metaboliserande enzym (cytokrom P450 2D6). Perfenazin, amitriptylin och andra ämnen som metaboliseras via CYP2D6 kan hämma varandras metabolism. Isoenzymet CYP2D6 kan hämmas av en rad olika läkemedel, t.ex. neuroleptika, serotoninåterupptagshämmare, betablockerare och antiarytmika. Exempel på starka CYP2D6-hämmare inkluderar bupropion, fluoxetin, paroxetin och kinidin. Dessa läkemedel kan åstadkomma en kraftigt reducerad TCA-metabolism och en påtaglig ökning av plasmakoncentrationer. Överväg att övervaka plasmanivåer av amitriptylin och perfenazin vid samtidig administrering med ett annat läkemedel som man vet är starkt CYP2D6-hämmande. Dosjustering av Pertriptyl kan vara nödvändig. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av Pertriptyl med duloxetin, som är en måttlig CYP2D6-hämmare.

### *Övriga:*

Valproat kan hämma metabolismen av perfenazin. Dessutom kan kinidin och cimetidin hämma metabolismen av perfenazin och amitriptylin. Natriumvalproat och valpromid kan höja plasmakoncentrationen av amitriptylin. Därför rekommenderas klinisk övervakning. Disulfiram sänker plasmakoncentrationen av perfenazin och höjer plasmakoncentrationen av amitriptylin. Dextropropoxifen och flukonazol kan hämma metabolismen av amitriptylin.

Karbamazepin, fenobarbital, rökning och omeprazol kan försnabba elimineringen av perfenazin och amitriptylin.

Samtidig användning med andra läkemedel som förlänger QT-tiden och orsakar elektrolytstörningar ska undvikas.

Perfenazin och amitriptylin förstärker effekten av andra antikolinerga medel och kan påverka absorptionen av andra ämnen då de fördröjer mag- och tarmtömning.

Perfenazin och amitriptylin förstärker den CNS-depressiva effekten av andra ämnen, t.ex. alkohol, anxiolytika, antidepressiva läkemedel, antipsykotika, sömnmedel och antihistaminer.

Hos patienter som får pertriptyl kan adrenalin orsaka en omvänd reaktion. Pertriptyl kan försvaga den blodtryckssänkande effekten av klonidin och metyldopa, reserpin och bretyl. Samtidig användning av

perfenazin och amitriptylin med andra ämnen som utsätter för arytmier ökar risken för arytmier. Amitriptylin kan förlänga protrombintiden hos de som får warfarin.

Sympatomimetika, levodopa och tyroxin kan tillsammans med amitriptylin orsaka en kraftig sympatisk tonus, öka risken för arytmier och höja blodtrycket farligt högt.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Perfenazin och amitriptylin passerar placentan och utsöndras i människans bröstmjolk. De orsakar fosterskador vid höga doser för vissa djurarter, men hos människa vet man inte om att någondera skulle vara teratogen. Nyfödda som exponerats för antipsykotika (även Pertriptyl) under den tredje graviditetstrimestern har en risk för extrapyramidal- och utsättningssymptom. Symptomens svårighetsgrad och varaktighet efter förlossningen kan variera. Dessa symptom som kan förekomma hos nyfödda kan vara agitation, hypertoni, hypotoni, darrningar, sömnighet, andningssvårigheter eller åstörningar. Därför ska nyföddas tillstånd övervakas noggrant.

Mängden perfenazin och amitriptylin som spädbarnet får från bröstmjölken är så liten att det troligtvis inte har någon farmakologisk effekt och inga kliniska effekter kan observeras.

För säkerhets skull ska behandling med Pertriptyl undvikas under graviditet och amning. Ifall behandlingen anses vara absolut nödvändig ska den lägsta effektiva dosen användas, och precis innan den beräknade tiden ska en period utan läkemedlet strävas efter.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Både perfenazin och amitriptylin orsakar sedering och försvagande av den motoriska prestationsförmågan. Särskilt under de första behandlingsveckorna med Pertriptyl är patienternas körförmåga och förmåga att klara sig i andra uppgifter som kräver noggrannhet försvagade. Då behandlingen fortsätter utvecklas det dock en tolerans för den sedativa effekten.

#### **4.8 Biverkningar**

Amitriptylin, och i mindre utsträckning perfenazin, orsakar antikolinerga biverkningar såsom muntorrhet, urinretention, ackommodationssvårigheter, förhöjd puls, förstoppning, akut trångvinkelglaukom, impotens och minnesproblem. Båda blockerar även alfareceptorer och kan orsaka postural hypotension, priapism och ejakulationssvårigheter.

Särskilt i början av behandlingen orsakar både perfenazin och amitriptylin sedering, trötthet och försvagande av koncentrationsförmågan, vilka det uppstår tolerans för under de första veckorna.

Både piperazinneuroleptika och tricykliska antidepressiva läkemedel sänker konvulsionströskeln. Hos andra än epileptiker är dock risken för konvulsioner mycket liten från de doser som man får med Pertriptyl. Perfenazin kan liksom andra antipsykotika orsaka akuta dystonier, akatisi, parkinsonismliknande symptom och malignt neuroleptikasyndrom. Långvarig perfenazinmedicinering kan också orsaka tardiv dyskinesi och perioral tremor.

Både perfenazin och amitriptylin utsätter för arytmier särskilt i stora doser och tillsammans med andra läkemedel som påverkar hjärtats elektriska funktion.

Hos vissa patienter orsakar perfenazin hyperprolaktinemi på grund av dopaminblockering, samt associerade menstruationsstörningar, brösttillväxt och gynecomasti. Liksom andra sedativa medel kan perfenazin och amitriptylin orsaka förändringar i libido och fördröja orgasmer.

Dessutom kan perfenazin och amitriptylin orsaka förändringar i glukostoleransen, icke-ändamålsenlig utsöndring av antidiuretiskt hormon, hirsutism, aptitförändringar, viktökning och -minskning.

Både perfenazin- och amitriptylinöverkänslighet kan visa sig som hudsymptom: nässel-feber, dermatit, klåda och andra hudsymptom förekommer hos drygt 5 % av patienterna, i de flesta fallen är det perfenazin som orsakar dem. Perfenazin, och i mycket sällsynta fall även amitriptylin, orsakar ljusöverkänslighet för synligt ljus och UVA-ljusvåglängder för en del.

Perfenazin orsakar kolestatisk hepatit (i allmänhet mild) för ca 1 % av de som behandlas, amitriptylin mycket mer sällan.

Perfenazin orsakar mild leukocytos eller leukopeni hos till och med 30 % av de som behandlas. Allvarliga blodförändringar, såsom agranulocytos och aplastisk anemi är mycket sällsynta med perfenazin och amitriptylin.

Epidemiologiska undersökningar som har gjorts främst på över 50-åriga patienter som använder SSRI- eller tricykliska antidepressiva läkemedel, har visat en förhöjd risk för benbrott. Mekanismen bakom den förhöjda benbrottsrisken är okänd.

Biverkningarnas frekvensklasser definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga eller vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta eller mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Mild leukocytos eller leukopeni		Allvarliga blodförändringar såsom agranulocytos, aplastisk anemi	
Metabolism och nutrition	Aptitförändringar, viktökning	Förändringar i glukostoleransen, icke-ändamålsenlig utsöndring av antidiuretiskt hormon	Viktminskning	
Psykiska störningar			Hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet	Sedering, trötthet, försämring av koncentrationsförmågan, minnesstörningar, akuta dystonier, akatisi, parkinsonism-liknande symptom		Konvulsioner, malignt neuroleptika-syndrom, långvarig medicinering kan orsaka tardiv dyskinesi och perioral tremor	
Ögon	Ackommodations-svårighet	Akut trångvinkelglaukom		Ögontorrhet
Hjärtat	Förhöjd puls	Arytmier (både perfenazin och amitriptylin utsätter för arytmier vid stora doser och tillsammans med andra läkemedel som påverkar hjärtats	Oförklarligt plötsligt dödsfall, hjärtstillestånd, <i>torsades de pointes</i> , takykardi, kammararytmi- VF, VT	

		elektriska funktion)		
Blodkärl	Postural hypotension			
Magtarmkanalen	Muntorrhet, förstoppning			
Lever och gallvägar	Mild kolestatisk hepatit			
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria, dermatit, klåda	Hirsutism	Ljusöverkänslighet	
Njurar och urinvägar		Urinretention		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Utsättnings-syndrom hos nyfödd (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Förändringar i libido, fördröjd orgasm, ejakulations-svårighet, hyperprolaktinemi som perfenazin orsakar hos vissa patienter med associerade menstruations-störningar, brösttillväxt och gynekomasti	Priapism	Impotens	
Undersökningar	Förlängd QT-tid i EKG			

I samband med användning av antipsykotika har ventromboser, lungemboli och djupa ventromboser rapporterats - frekvensen av dessa är okänd.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symptom

#### Perfenazin

En livsfarlig dos perfenazin för vuxna är ca 800 mg (i Pertriptyl 2 mg/25 mg-förpackningen finns maximalt 200 mg, i Pertriptyl 4 mg/25 mg-förpackningen finns maximalt 400 mg). Symptom på överdosering är märkbart svåra extrapyramidalsymptom och i mindre grad andra ovannämnda biverkningar. Symptomen är som starkast i allmänhet senast 24 timmar från intaget av överdosen.



## Amitriptylin

*Antikolinerga symptom:* Pupillutvidgning, takykardi, urinretention, uttorkning av slemhinnor, minskade tarmrörelser. Konvulsioner. Feber. Plötslig hämning av centrala nervsystemets funktioner. Sänkt medvetandegrad som kan leda till koma. Andningsdepression.

*Hjärtsymptom:* Arytmier (ventrikulära takyarytmier, *torsades de pointes*, ventrikelflimmer). EKG:t utmärks av förlängt PR-intervall, breddat QRS-komplex, QT-förlängning, flack eller inverterad T-våg, sänkt ST-segment och varierande grader av hjärtblock som övergår i hjärtstillestånd. QRS-komplexets breddande korrelerar vanligtvis väl med toxicitetens svårighetsgrad efter en akut överdos. Hjärtsvikt, hypotoni, kardiogen chock. Metabolisk acidosis, hypokalemi, hyponatremi. Finnd av Brugadas syndrom och EKG med Brugadamönster vid överdosering av amitriptylin har rapporterats i litteraturen och genom övervakningen efter läkemedlets introduktion på marknaden.

Hos en vuxen orsakar intag av en dos som är större än 750 mg en allvarlig förgiftning (i Peritriptyl-förpackningen finns maximalt 2,5 g). Samtidigt intag av alkohol eller andra psykotropa läkemedel kan förvärra överdoseringens effekter. Det individuella svaret vid överdoseringen varierar mycket. Överdoserings av amitriptylin hos barn kan få allvarliga konsekvenser. Barn är särskilt känsliga för koma, hjärttoxicitet, andningsdepression, krampanfall, hyponatremi, letargi, sinustakykardi, dåsighet, illamående, kräkningar och hyperglykemi.

I samband med uppvaknandet är förvirring, agitation, hallucinationer och ataxi återigen möjliga.

### Behandling

1. Sjukhusbehandling (intensivvård) vid behov. Behandlingen är symptomatisk och stöder vitala funktioner.
2. Bedöm och säkerställ funktionen av andningsvägarna, andningen och cirkulationen. Säkerställ en intravenös infart. Noggrann övervakning är nödvändig även i okomplicerade fall.
3. Undersök patienten med avseende på kliniska tecken. Kontrollera urin och elektrolyter – var uppmärksam på lågt kalium och övervaka urinutsöndringen. Kontrollera arteriella blodgaser – var uppmärksam på acidosis. Gör en EKG-undersökning – var uppmärksam på QRS > 0,16 sekunder.
4. Ge inte flumazenil för att upphäva bensodiazepintoxicitet vid överdosering av flera läkemedel.
5. Överväg magsköljning endast om det har gått mindre än en timme sedan intag av en potentiellt dödlig dos.
6. Ge 50 g aktivt kol om läkemedlet har intagits för mindre än en timme sedan.
7. Öppna luftvägar säkerställs vid behov med intubation. Respiratorbehandling rekommenderas för att förhindra eventuellt andningsstillestånd. Kontinuerlig EKG-övervakning av hjärtfunktion i 3–5 dagar. Beslut om behandling av följande tas på en fall-till-fall-basis:
  - breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier
  - cirkulationssvikt
  - hypotension
  - hypertermi
  - kramper
  - metabolisk acidosis
8. Rastlöshet och kramper kan behandlas med diazepam.
9. Patienter som uppvisar tecken på toxicitet ska övervakas i minst 12 timmar.
10. Övervaka för rabdomyolys om patienten har varit medvetslös under en längre tid.
11. Eftersom överdosering ofta är avsiktligt kan självmordsförsök på andra sätt förekomma under återhämtningsfasen. Dödsfall på grund av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering har förekommit med denna läkemedelsgrupp.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, antidepressiva i kombination med psykoleptika, ATC-kod: N06CA01.

Perfenazin är ett piperazinderivat av fentiazin. Det blockerar dopamin D2-receptorer och dess effekter baserar sig antagligen på det. Perfenazin har en antipsykotisk effekt och minskar spontanaktivitet och aggressivitet samt orsakar emotionell likgiltighet. Perfenazin har även en antiemetisk, anxiolytisk och moderat ospecific sedativ effekt. Dessutom blockerar det D1-, H1-,  $\alpha$ 1-, muskarin- och serotoninreceptorer.

Amitriptylin är en tertiär amin och ett tricykliskt antidepressivt läkemedel. Det blockerar ungefär lika starkt återupptag av noradrenalin som 5-hydroxytryptamin från synapsklyftan till den presynaptiska nervcellen och förstärker därmed effekten av dessa aminer. Dessutom blockerar den muskarin-, H1- och  $\alpha$ 1-receptorer och även svagt dopaminreceptorer. Amitriptylin höjer sinnesstämningen hos deprimerade människor utan att orsaka eufori samt förbättrar koncentrations- och initiativförmågan. Den kliniska effekten påbörjas 2–4 veckor efter inledandet av behandlingen. Amitriptylin höjer inte en normal sinnesstämning.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Perfenazin absorberas fullständigt från matsmältningskanalen, men på grund av förstapassagemetabolism är biotillgängligheten 30–40 %. Den maximala serumkoncentrationen uppnås efter 1–3 timmar efter oral administrering. Andelen fritt perfenazin i plasma är 7–10 % och dess distributionsvolym är 20 l/kg. Plasmakoncentrationen beror på perfenazins bindning till vävnader. Perfenazin passerar placentan och utsöndras i människans bröstmjolk. Det metaboliseras till främst inaktiva metaboliter, delvis via cytokrom P450 2D6-enzymet. Det utsöndras i urinen huvudsakligen som sina konjugerade metaboliter och elimineringens halveringstid är ca 10 timmar. Patienter som lider av leversvikt, äldre patienter, spädbarn, foster och genetiskt långsamma metaboliserare eliminerar perfenazin långsammare än vanligt. Amitriptylin absorberas nästan fullständigt från matsmältningskanalen men på grund av förstapassagemetabolism är dess biotillgänglighet ca 50 %. Den maximala serumkoncentrationen uppnås efter 4–8 timmar efter oral administrering. Av amitriptylin är 5 % fritt i plasma och dess distributionsvolym är 15 l/kg. Det passerar placentan och utsöndras i bröstmjölken. Halveringstiden för amitriptylin är 10–28 timmar. Det metaboliseras till aktiva metaboliter: nortriptylin, hydroxiamitriptylin och hydroxinortriptylin, varav nortriptylin (halveringstid 30 h) har en signifikant klinisk betydelse. Hydroxyleringsreaktionerna katalyseras av cytokrom P450 2D6. Amitriptylin utsöndras i urinen i huvudsak som sina hydroxylerade metaboliter och deras konjugat. Patienter som lider av leversvikt, äldre patienter och genetiskt långsamma metaboliserare eliminerar amitriptylin långsammare än vanligt.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Perfenazin är teratogent hos råttor och möss i mycket stora doser. Den teratogena effekten förekommer inte hos råttor om dosen är 4–7 gånger så stor som den rekommenderade dosen för människa, och den förekommer inte heller hos kaniner. Amitriptylin har ingen karcinogen effekt. Amitriptylin och andra tricykliska antidepressiva läkemedel är teratogena hos höns och kaniner, men inte hos råttor eller möss.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna:

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat

Povidon

Cellulosa, mikrokristallin

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol 300

Titandioxid (E171)

2 mg/25 mg tablett: Kinolingult (E104)

4 mg/25 mg tablett: Röd järnoxid (E172).

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk; 100 tabletter.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2 mg/25 mg tablett: 4472

4 mg/25 mg tablett: 4473

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18.1.1967

Datum för den senaste förnyelsen: 13.6.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.11.2021