

**Portrait SmPC <Cisordinol Depot 200 mg/ml, 500 mg/ml >**

**VALMISTEYHTEENVETO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CISORDINOL DEPOT 200 MG/ML JA 500 MG/ML INJEKTIONESTE, LIUOS

**2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

1 ml injektioestettä sisältää tsuklopentiksolidekanoaattia 200 mg.

1 ml injektioestettä sisältää tsuklopentiksolidekanoaattia 500 mg.

**3. LÄÄKEMUOTO**

Injektioneste, liuos.

*Valmisteen kuvaus.*

200 mg/ml injektioestete on kirkas kellertävä öljy.

500 mg/ml injektioestete on kirkas kellertävä öljy.

**4. KLIINiset TIEDOT**

**4.1 Käyttöaiheet**

Skitsofrenian ja muiden kroonisten psykoosien pitkäaikaishoito. Lääkehoito erityisesti hallusinaatioissa, harhoissa ja ajatushäiriöissä sekä agitoituneilla, levottomilla, vihamielisillä ja aggressiivisilla potilailla.

**4.2 Annostus ja antotapa**

Annostus

*Cisordinol Depot 200 mg/ml*

Ylläpito­hoidossa tavallisesti 200-400 mg (1-2 ml) im 1-4 viikon välein.

*Cisordinol Depot 500 mg/ml*

500 mg (1 ml) im 1-4 viikon välein. Suurin suositeltu kerta-annos 750 mg.

*Siirtyminen peroraalisesta hoidosta Cisordinol Depot hoitoon*

Cisordinol per os mg / vrk x 8 = Cisordinol Depot mg im kahden viikon välein. Suun kautta annettavaa hoitoa voidaan jatkaa pienenevin annoksina viikon ajan ensimmäisen depot-injektion aikana.

*Siirtyminen Cisordinol-Acutard hoidosta Cisordinol Depot hoitoon*

Cisordinol-Acutard 100 mg im = Cisordinol Depot 200-400 mg im joka toinen viikko. Cisordinol-Acutard ja Cisordinol Depot-injektiot voidaan antaa samasta ruiskusta ja yhteisinjektiona.

*Annostus alentuneen munuaisten toiminnan yhteydessä*

Cisordinol Depot-valmistetta voidaan antaa tavallisina annoksina potilaille, joiden munuaistoiminta on alentunut.

*Annostus alentuneen maksan toiminnan yhteydessä*

Varovainen annostelu ja seerumipitoisuuden määrittäminen on suositeltavaa mikäli mahdollista.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei suositella annettavaksi lapsille kliinisen kokemuksen puutteen vuoksi.

#### *Antotapa*

Cisordinol Depot annetaan lihaksensisäisenä injektiona pakara-alueen lateraaliseen yläneljännekseen. 2 ml:n ylittävät annokset tulisi jakaa kahden eri injektiokohdan kesken. Paikallinen siedettävyyden on hyvä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Verenkiertokollapsi, eri syistä johtuva keskushermostolama (esim. alkoholi-, barbituraatti- tai opiaattimyrkytys), tajuttomuustilat, verianomaliat ja feokromosytooma.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Muiden neuroleptien tapaan Cisordinol Depot-valmistetta tulisi käyttää varovaisesti potilailla, joilla on elimellinen aivo-oireyhtymä, kouristuksia tai pitkälle edennyt maksasairaus tai sydän- ja verisuonisairaus.

Kuten muutkin psykotrooppiset lääkeaineet tsuklopentiksoli saattaa muuttaa insuliinin ja glukoosin vastetta, jolloin diabeetikkojen diabeteslääkitys tulisi tarkistaa.

Pitkäaikaislääkitystä saavat potilaat, erityisesti suuria annoksia käyttävät, tulisi määräjain tutkia huolellisesti sekä arvioida voitaisiinko ylläpitoannosta pienentää.

Neuroleptien käyttöön liittyy mahdollisuus malignin neuroleptisyndrooman (kuume, jäykkyys, tajunnan vaihtelut, autonomisen hermoston epävakaus) kehittymiseen. Tehokkaammilla lääkeaineilla riski on mahdollisesti suurempi. Kuolemaan johtaneista tapauksista suurin osa on ollut potilaita, joilla on ennestään ollut elimellinen aivo-oireyhtymä, henkinen kehitysvamma tai he ovat olleet opiaattien tai alkoholin väärinkäyttäjiä.

*Hoito:* neuroleptilääkityksen lopetus. Oireiden mukainen hoito sekä yleiset supportiiviset hoitotoimenpiteet.

Dantroleeni ja bromokriptiini voivat olla avuksi.

Oireet voivat jatkua yli viikon sen jälkeen kun neuroleptien nauttiminen on lopetettu ja hiukan pidempään silloin kun potilas on käyttänyt depotvalmisteita.

Kuten muutkin antipsykoottiset lääkkeet, tsuklopentiksolidekanaoatti saattaa pidentää QT-aikaa. QT-ajan piteneminen saattaa lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Tsuklopentiksolidekanaoattia tulee siksi käyttää varoen, jos potilaalla on hypokalemia, hypomagnesemia tai perinnöllinen alttius näille, ja jos potilaalla on anamneesissa kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, esim. bradykardia (<50 lyöntiä minuutissa), hiljattain sairastettu akuutti sydäninfarkti, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriöitä.

Muiden psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

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

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä mukaan lukien tsuklopentiksolidekanaoatti.

Varovaisuutta on noudettava kun pitkävaikutteista psykoosilääkettä käytetään yhdistelmähoidossa muiden lääkevalmisteiden kanssa, joilla on myelosupressiivinen potentiaali, koska niitä ei voi nopeasti poistaa elimistöstä, vaikka joissakin tilanteissa se voi olla tarpeen.

Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä dementiapotilailla, jotka käyttävät atyyppisiä psykoosilääkkeitä. Tämän lisääntyneen riskin mekanismeja ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä.

Tsuklopentiksolidekanaoaattia tulee käyttää varoen niillä potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

#### *Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä*

Tulokset kahdesta suuresta seurantalutkimuksesta 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.

Cisordinol-Depotia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

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

Tsuklopentiksolidekanaoaatti voi tehostaa alkoholin sedatiivista vaikutusta ja barbituraattien sekä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden vaikutuksia. Neuroleptit voivat lisätä tai vähentää antihypertensiivisten lääkeaineiden vaikutusta. Guanetidiiniin ja muiden samankaltaisesti vaikuttavien lääkeaineiden antihypertensiivinen vaikutus vähenee. Neuroleptien ja litiumin samanaikainen käyttö lisää neurotoksisuusriskiä. Trisykliset depressiolääkkeet ja neuroleptit inhiboivat toistensa metaboliaa. Tsuklopentiksolidekanaoaatti voi vähentää levodopan ja adrenergisten lääkeaineiden vaikutusta. Samanaikainen käyttö metoklopramidin ja piperatsiinin kanssa lisää ekstrapyramidaalisten oireiden riskiä.

Muiden QT-aikaa merkittävästi pidentävien lääkkeiden käyttö antipsykoottihoidon aikana saattaa lisätä QT-ajan pitenemistä. Tällaisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee välttää. Näitä ovat:

- Ia- ja III-ryhmän rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, amiodaroni, sotaloli ja dofetilidi)
- jotkut antipsykoottiset lääkkeet (esim. tioridatsiini)
- jotkut makrolidit (esim. erytromysiini)
- jotkut antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli)
- jotkut kinoloniantibiootit (esim. gatifloksasiini, moksifloksasiini).

Luettelo ei ole täydellinen, ja myös muita sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa merkittävästi (esim. sisapridi, litium), tulee välttää.

Elektrolyyttitasojen muutoksia aiheuttavia lääkkeitä, kuten tiatsididiureetteja (hypokalemia), sekä tsuklopentiksolidekanaoaatin pitoisuutta plasmassa nostavia lääkkeitä tulee käyttää varoen, koska ne saattavat lisätä QT-ajan pidentymisen ja vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

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

#### **Raskaus**

Cisordinol Depot -valmistetta ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeen oletettu hyöty potilaalle ole merkittävämpi kuin sikiöön kohdistuva teoreettinen riski.

Psykoosilääkkeille (myös Cisordinol Depot) 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.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

## Imetys

Tsuklopentiksoli erittyy äidinmaitoon pienessä määrin, mutta käytettäessä terapeuttisia annoksia siitä ei todennäköisesti ole haittaa lapselle. Lapsen nauttima annos on vähemmän kuin 1 % äidin painoon suhteutetusta päiväannoksesta. Imetystä voidaan jatkaa Cisordinol Depot-hoidon aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi. Seuranta on suositeltavaa erityisesti lapsen neljän (4) ensimmäisen elinviikon aikana.

## Hedelmällisyys

Ihmisillä on raportoitu haittavaikutuksina esimerkiksi hyperprolaktinemiaa, galaktorreaa, amenorreaa, erektio- ja ejakulaatiohäiriöitä. Näillä voi olla negatiivinen vaikutus miehen ja naisen sukupuolitoimintoihin ja hedelmällisyyteen.

Jos kliinisesti merkittäviä hyperprolaktinemiaa, galaktorreaa, amenorreaa tai seksuaalisia toimintahäiriöitä ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä (jos mahdollista) tai lopettamista. Vaikutukset korjautuvat, kun lääkitys lopetetaan.

Tsuklopentiksolin antoon uros- ja naaras-rotille on liitetty vähentynyt parittelu. Kokeessa, jossa tsuklopentiksoli annettiin ruokailun yhteydessä, heikentynyttä parittelua sekä vähentynyttä hedelmällisyyttä havaittiin.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cisordinol Depot on sedatiivinen lääke.

Psykotrooppista lääkitystä saavia potilaita tulisi varoittaa autolla ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn kohdistuvista vaikutuksista, jotka johtuvat itse sairauden ja/tai lääkkeen alentavasta vaikutuksesta potilaiden yleiseen tarkkaavaisuuteen ja keskittymiskykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset riippuvat annoksesta. Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vakavuus ovat ilmeisimmät hoidon varhaisessa vaiheessa ja ne pienenevät hoitoa jatkettaessa.

Erityisesti muutamana ensimmäisenä päivänä injektion jälkeen sekä hoidon alussa voi ilmetä ekstrapyramidaalisia oireita. Useimmissa tapauksissa näitä haittavaikutuksia voidaan tyydyttävästi hillitä pienentämällä annosta ja/tai parkinsonismilääkkeillä. Parkinsonismilääkkeiden rutiinomaista profylaktista käyttöä ei suositella. Bentsodiatsepiini johdos tai propranololi voi olla hyödyksi jatkuvassa akatisiassa.

Kliinisissä tutkimuksissa (N=777) on raportoitu seuraavanlaisia haittavaikutusten esiintymistiheyksiä: Haittavaikutukset luokitellaan MedDRA:n elinjärjestelmittäin: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

MedDra:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistaajuus	MedDRA:n suosittelu termi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahalun lisääntyminen, ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Unettomuus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, epänormaalit unet, agitaatio, libidon heikkeneminen, aistiharhat
	Melko harvinaiset	Apatia, pelottavien unien näkeminen, libidon lisääntyminen, sekavuus, orgasmivaikeus
Hermosto	Hyvin yleiset	Ekstrapyramidaaliset oireet: hyperkinesia, akatisia, hypokinesia.

		Uneliaisuus
	Yleiset	Vapina, dystonia, lisääntynyt lihasjänteys, heitehuimaus, päänsärky, huimaus, epänormaali käynti, keskittymiskyvyttömyys, muistin menetys
	Melko harvinaiset	Tardiivi dyskinesia, heijasteiden kiihtyneisyys, akuutti dyskinesia, vähentynyt lihasjänteys, ataksia, puhehäiriöt, kouristukset, migreeni, pyörtyminen
Silmät	Yleiset	Epänormaali akkommodaatio, epänormaali näkö
	Melko harvinaiset	Silmän kiertoliikkeitä aiheuttava kohtaus
Kuulo ja tasopainoelin	Melko harvinaiset	Liikaherkkäkuuloisuus, tinnitus
Sydän	Yleiset	Takykardia, palpitaatio
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Hypotensio, kuumottava ohimenevä etenkin kasvojen ja kaulan punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Nenäverentungos, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuminen
	Yleiset	Syljenerityksen lisääntyminen, ummetus, oksentelu, ruoansulatushäiriö, ripuli
	Melko harvinaiset	Vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat, mahahaava
Ihon ja ihonalainen kudος	Yleiset	Hikoilun lisääntyminen, kutina
	Melko harvinaiset	Ihottuma, valoherkkyysreaktio, epänormaali pigmentaatio, seborrea, ihotulehdus, ihon punatäpläisyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Virtsaamishäiriöt
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Kuukautishäiriöt
	Melko harvinaiset	Ejakulaatiohäiriöt ja erektiohäiriöt (miehet), emättimen kuivuminen (naiset)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Yleiset	Voimattomuus, kipu
	Melko harvinaiset	Jano, pyörtyminen, injektiokohdan reaktiot
Tutkimukset	Yleiset	Painon nousu, painon lasku

*Markkinoille tulon jälkeen raportoidut:*

Tardiivi dyskinesiaa voi ilmetä silloin tällöin pitkäaikaislääkitystä saavilla potilailla. Parkinsonismilääkkeet eivät lievitä näitä oireita, vaan saattavat pahentaa niitä. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista suositellaan.

Malignia neuroleptisyndroomaa on raportoitu.

Ohimeneviä lieviä muutoksia maksan toimintakokeissa on raportoitu harvoin. Yksittäisiä tsuklopentiksoliin liittyviä maksatulehdus- tai keltatautitapauksia on raportoitu.

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, myös tsuklopentiksolidekanoaatin on raportoitu aiheuttaneen seuraavia harvinaisia haittavaikutuksia: QT-ajan pidentyminen; kammioarytmia - kammiovärinä, kammiotakykardia; kääntyvien kärkien takykardia; sydänpysähdys; ja selittämätön äkkikuolema (ks. kohta 4.4).

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

Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6) - yleisyys on tuntematon.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon 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

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Antotavasta johtuen on epätodennäköistä että yliannostusoireita esiintyy.

*Oireet:* Uneliaisuus, kooma, ekstrapyramidaalioireet, kouristukset, sokki ja hyper- tai hypotermia.

Kun tsuklopentiksolidekanoaattia on otettu yliannostus yhdessä muiden sydämeen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, on raportoitu EKG-muutoksia, QT-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, sydänpysähdystä ja kammioarytmioita.

*Hoito:* Hoito on oireiden mukaista ja supportiivista. Hengitystä ja kardiovaskulaarista toimintaa tukevat toimenpiteet tulisi panna alulle. Adrenaliinia ei tulisi antaa, koska siitä voi olla seurauksena verenpaineen aleneminen. Kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla ja ekstrapyramidaalisia oireita biperideenilla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä

Psykoosilääkkeet – tioksanteenijohdos.

ATC-koodi: N05AF05

Tsuklopentiksoli on tioksanteeniryhmän neurolepti.

Vaikutusmekanismi

Neuroleptien antipsykoottinen vaikutus liittyy niiden dopamiinireseptorisalpaukseen, mutta lisäksi on mahdollisesti myös 5-HT (5-hydroksitryptamiini) -reseptorien salpaus. *In vitro* Tsuklopentiksolilla on suuri affiniteetti dopamiini D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin, α<sub>1</sub>- ja 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin. Tsuklopentiksolilla ei ole affiniteettia kolinergisiin muskariinireseptoreihin. Sillä on heikko affiniteetti histamiini H<sub>1</sub>-reseptoreihin. Sillä ei ole α<sub>2</sub>-adrenergisten reseptorien salpausvaikutusta.

Affiniteetti D<sub>2</sub>-reseptoreiden sitoutumiskohtiin *in vivo* on suurempi kuin affiniteetti D<sub>1</sub>-reseptoreiden sitoutumiskohtiin. Kaikissa kokeellisissa neuroleptista aktiivisuutta (dopamiinireseptorisalpaus)

tutkivissa tutkimuksissa tsuklopentiksoli on osoittautunut tehokkaaksi neuroleptiksi. Korrelaatio on löydetty *in vivo* testimallien, *in vitro* affiniteetin dopamiini D<sub>2</sub> sitoutumiskohtiin sekä keskimääräisten peroraalisten antipsykoottisten päivittäisannosten välillä.

Tsuklopentiksoli nostaa useimpien muiden neuroleptien tavoin seerumin prolaktiinitasoa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Farmakologiset tutkimukset ovat selvästi osoittaneet, että öljypohjaisella tsuklopentiksolidekanoaatilla on pidentynyt neuroleptinen vaikutus, ja että tietyn vaikutuksen ylläpitämiseksi pitkän ajanjakson aikana tarvitaan huomattavasti pienempi annos depotvalmistetta kuin päivittäin otettavaa peroraalia tsuklopentiksolivalmistetta. Kliinisessä käytössä farmakologisten tutkimusten löydös saattaa osoittaa, että pidentynyt neuroleptinen vaikutus ilman sedaatiota voidaan saada aikaan depotvalmisteella. Lisäksi riskin interferenssiin anesteettien kanssa voidaan olettaa olevan pieni.

Cisordinol Depot aiheuttaa ohimenevää annosriippuvaista sedaatiota. Sedaatio ei kuitenkaan ole ongelma, jos potilaan lääkitys vaihdetaan oraaliseen Cisordinol-hoidosta tai lihaksensisäisestä Cisordinol-Acutard -hoidosta Cisordinol Depot-hoittoon. Toleranssi epäspesifiseen sedaatioon kehittyy nopeasti.

Cisordinol Depot mahdollistaa yhtäjaksoisen hoidon erityisesti potilaille, jotka ovat heille määrätyn oraalisen lääkkeen ottamisessa epäluotettavia. Siksi Cisordinol Depot estää usein toistuvia relapseja, jotka johtuvat peroraalista lääkitystä saavien potilaiden hoitokielteisyydestä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Tsuklopentiksoli muutetaan erittäin lipofiiliseksi aineeksi esteröimällä se dekaanihapon kanssa tsuklopentiksolidekanoaatiksi. Lihaksensisäisenä injektiona annettu öljyynliuotettu tsuklopentiksolidekanoaatti diffundoituu melko hitaasti öljystä kehon vesifaasiin, jossa se hydrolysoituu nopeasti vapauttaen aktiivin tsuklopentiksolin.

Lihaksensisäistä injeksiota seuraava seerumin huippupitoisuus saavutetaan 3–7 päivän jälkeen. Arvioidulla 3 viikon puoliintumisajalla (kuvastaa tsuklopentiksolin vapautumista depotvalmisteesta) vakaa tila saavutetaan noin 3 kuukauden lääkityksen jälkeen.

### *Jakautuminen*

Todennäköinen jakautumistilavuus ( $V_d$ )<sub>B</sub> on noin 20 l/kg. Proteiinisitoutuminen plasmassa on noin 98–99 %.

### *Biotransformaatio*

Tsuklopentiksoli metaboloituu pääasiassa sulfoksidaation, sivuketjun N-dealkylaation ja glukuronihappokonjugaation kautta. Metaboliiteilla ei ole psykofarmakologista aktiivisuutta. Metaboliitteihin nähden tsuklopentiksoli on hallitsevana aivoissa ja muissa kudoksissa.

*In vivo* -tutkimus on osoittanut, että osa metaboliareiteistä ovat riippuvaisia sparteini/debrisokiinioksidaation perinnöllisestä polymorfiasta.

### *Eliminaatio*

Tsuklopentiksolin eliminaation puoliintumisaika ( $T_{1/2\beta}$ ) on noin 20 tuntia ja keskimääräinen systeemipuhdistuma ( $Cl_s$ ) on noin 0,86 l/min.

Tsuklopentiksoli erittyy pääasiassa ulosteeseen, mutta myös jossain määrin (noin 10 %) virtsaan. Vain noin 0,1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Mikä tarkoittaa, että lääke kuormittaa munuaisia vähäpätöisessä määrin.

Tsuklopentiksoli erittyy pienessä määrin äidinmaitoon. Tsuklopentiksolidekanoaatin vakaan tilan pitoisuuksien suhde äidinmaito/äidin seerumi ennen annosta on noin 0,29.

### *Lineaarisuus*

Kinetiikka on lineaarinen. Tsuklopentiksolin keskimääräinen vakaan tilan -seerumipitoisuus ennen injektiota, joka vastaa 200 mg tsuklopentiksolidekanoaattia 2 viikon välein, on noin 10 ng/ml (25 nmol/l).

Lievien tai keskivaikeiden skitsofrenia potilaiden ylläpitohoidon seerumipitoisuuden ohjeeksi ennen injektiota on ehdotettu 2,8–12 ng/ml (7–30 nmol/l) ja maksimi/minimi vaihteluväliksi alle 2,5. 200 mg tsuklopentiksolidekanoaattia 2 viikon välein tai 400 mg tsuklopentiksolidekanoaattia 4 viikon välein on farmakokineettisesti ekvivalentti 25 mg:n oraalisen tsuklopentiksoliannoksen kanssa.

### *lääkkäät*

Farmakokineettiset parametrit ovat suureksi osaksi riippumattomia potilaan iästä.

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Ylläolevien eliminaation ominaispiirteiden perusteella voidaan olettaa, että munuaistoiminnan heikentyminen ei vaikuta merkittävästi tsuklopentiksolin seerumipitoisuuksiin.

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Tietoja ei ole käytettävissä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tsuklopentiksollilla on alhainen akuutti toksisuus.

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei ole tullut ilmi mitään huolestuttavaa liittyen tsuklopentiksolin terapeuttiseen käyttöön.

Rottien kolmen sukupolven tutkimuksessa havaittiin parittelun viivästymistä. Parittelun jälkeen ei todettu vaikutusta hedelmällisyyteen. Kokeessa, jossa tsuklopentiksoli annettiin ruokailun yhteydessä, heikentynyttä parittelua sekä vähentynyttä hedelmällisyyttä havaittiin.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei todettu sikiötoksista tai teratogeenistä vaikutusta.

Rottien perinataali- ja postnataalitutkimuksissa 5 mg/kg ja 15 mg/kg vuorokausiannokset johtivat kuolleena syntyneiden poikasten lukumäärän kasvuun, poikasten selviämisen vähenemiseen ja poikasten kehityksen viivästymiseen. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvää. On mahdollista, että poikasiin kohdistuvat vaikutukset johtuivat tsuklopentiksollille altistettujen emojen laiminlyönneistä.



Tsuklopentiksoliin ei liity mutageenisuuden tai karsinogeenisuuden mahdollisuutta. Rottien onkogeenisuustutkimus 30 mg/kg päiväannoksella (maksimiannos) kahden vuoden ajan aiheutti lievän ei-tilastollisen nisärauhassyöpätapausten, haimasaarikasvainten ja -syöpien ja kilvenmuotoisten rakkulanviereisten syöpätapausten kasvun. Näiden kasvainten lievä lisääntyminen on yleinen löytö D<sub>2</sub>-antagonisteille, jotka lisäävät prolaktiinin sekreetiota rotilla. Fysiologiset erot rottien ja ihmisten välillä tekevät näiden löytöjen kliinisen merkityksen prolaktiinille epäselväksi. Mutta on hyväksytty, että löydökset eivät ennusta onkogeenisuuden riskiä potilaille.

Neuroleptien vesipohjaisten injektionesteiden annon jälkeen on havaittavissa paikallinen lihasvaurio. Neuroleptien vesipohjaiset injektionesteet aiheuttavat vaikeamman lihasvaurion kuin öljypohjaiset tsuklopentiksoliasettaati ja tsuklopentiksolidekanoaatti.

Tsuklopentiksoliilla tehdyissä eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole saatu todisteita lisääntyneestä sikiövaurioiden esiintymistiheydestä eikä muistakaan vahingollisista vaikutuksista lisääntymiseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Triglyseridejä ( = keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit ).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Cisordinol Depot -valmisteen saa sekoittaa ainoastaan kookosöljyyn liuotetun Cisordinol-Acutardin tai Fluaxol Depot-valmisteen kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

200 mg/ml: 3 vuotta  
500 mg/ml: 4 vuotta

Jokaiseen pakkaukseen on merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.

### **6.4 Säilytys**

Pidä lasiampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

200 mg/ml: 1 x 1 ml ja 10 x 1 ml värittömässä lasiampullissa.  
500 mg/ml: 5 x 1 ml värittömässä lasiampullissa (tyyppi I lasi).

### **6.6 Erityiset varoitusmerkit hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ampullit on tarkoitettu kertakäyttöön.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 VALBY  
TANSKA

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

200 mg/ml: 7443  
500 mg/ml: 9815

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

200 mg/ml

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27 heinäkuuta 1977

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14 marraskuuta 2008

500 mg/ml

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 marraskuuta 1988

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14 marraskuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.1.2014