

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cisordinol 2 mg, 10 mg ja 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää tsuklopentiksolidihydrokloridia 2,364 mg vastaten 2 mg tsuklopentiksolia.
1 tabletti sisältää tsuklopentiksolidihydrokloridia 11,82 mg vastaten 10 mg tsuklopentiksolia.
1 tabletti sisältää tsuklopentiksolidihydrokloridia 29,55mg vastaten 25 mg tsuklopentiksolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti, hydrattu risiiniöljy.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valmisteen kuvaus.

2 mg:n tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanpunainen kalvopäällystetty.

10 mg:n tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, vaalean punaruskea kalvopäällystetty.

25 mg:n tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, punaruskea kalvopäällystetty.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akutin ja kroonisen skitsofrenian ja muiden psykoosien hoitoon. Manian hoitoon. Sekavuus- ja levottomuustilojen hoitoon seniilidementia- tai arterioskleroosipotilailla. Levottomuustilojen hoitoon oligofreniassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan mukaan. Aloitusannoksen tulee olla matala ja annosta nostetaan asteittain. Ylläpitoannos voidaan antaa myös kerta-annoksena nukkumaan mentäessä.

Akuutti skitsofrenia ja muut akuutit psykoosit. Vaikeat akuutit levottomuustilat. Mania. Annos on yleensä 10-50 mg päivässä. Keskivaikeissa ja vaikeissa tapauksissa aloitusannos 20 mg on sopiva. Tarvittaessa päiväannosta nostetaan 10-20 mg 2-3 päivän välein, kunnes vuorokausiannos on 75 mg tai enemmän. Maksimikerta-annos on 40 mg ja -vuorokausiannos on 150 mg.

Krooninen skitsofrenia ja muut krooniset psykoosit. Ylläpitoannos 20-40 mg vuorokaudessa.

Seniilit levottomuus- ja sekavuustilat. 2-6 mg/vrk (mieluiten annosteltuna illalla). Tarvittaessa annos nostetaan 10-20 mg:aan vuorokaudessa.

Levottomuustilat oligofreniassa. 6-20 mg/vrk, tarvittaessa nostaen annos 25-40 mg:aan vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille tulisi antaa suhteellisen matalia annoksia.

Pediatriset potilaat

Cisordinolia ei suositella käytettäväksi lapsille puutuvan kliinisen kokemuksen vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Cisordinolia voidaan antaa tavanomaisina annoksina potilaille, joiden munuaistoiminta on alentunut.

Maksan vajaatoiminta

Varovainen annostelu ja seerumipitoisuuden määrittäminen, mikäli mahdollista, on suositeltavaa.

Antotapa

Tabletit niellään veden kera.

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

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 väärinkäyttäjää.

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.

Muiden neuroleptien tapaan tsuklopentiksolia on käytettävä varovaisesti potilailla, joilla on elimellinen aivo-oireyhtymä, kouristuksia tai pitkälle edennyt maksasairaus.

Kuten muutkin psykotrooppiset lääkeaineet tsuklopentiksoli saattaa muuttaa insuliinin ja glukoosin vaikutusta, mistä syystä diabeetikkojen diabeteslääkitystä voidaan joutua tarkistamaan.

Pitkäaikaislääkitystä saavat potilaat, erityisesti suuria annoksia käyttävät, on tutkittava määräajoin huolellisesti ylläpitoannoksen mahdollisen pienentämisen arvioimiseksi.

Kuten muutkin antipsykoottiset lääkkeet, tsuklopentiksoli saattaa pidentää QT-aikaa. QT-ajan piteneminen saattaa lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Tsuklopentiksolia 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-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä dementiapotilailla, jotka käyttävät atyyppisiä psykoosilääkkeitä. Tämän lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Tsuklopentiksolia tulee käyttää varoen niillä potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Tulokset kahdesta suuresta seuranta tutkimuksesta 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.

Cisordinolia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tabletit sisältävät hydrattua risiniöljyä. Saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Tsuklopentiksoli 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. Tsuklopentiksoli voi vähentää levodopan ja adrenergisten lääkeaineiden vaikutusta. Samanaikainen käyttö metoklopramidin ja piperatsiinin kanssa lisää ekstrapyramidaalisten oireiden riskiä.

Tsuklopentiksoli metaboloituu mm. CYP2D6-entsyymin avulla. Joitakin potilaita hoidetaan tsuklopentiksolin lisäksi myös masennuslääkkeillä, kuten fluoksetiinilla ja paroksetiinilla, jotka inhiboivat voimakkaasti CYP2D6-aktiivisuutta. Yhdistelmähoito voi johtaa odotettua korkeampaan tsuklopentiksolin plasmapitoisuuteen, jolloin haittavaikutusten ja kardiotoksisuuden riski lisääntyy.

Muiden QT-aikaa merkitsevästi 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 kinoloniantibiotit (esim. gatifloksasiini, moksifloksasiini).

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

Elektrolyyttitasojen muutoksia aiheuttavia lääkkeitä, kuten tiatsididiureetteja (hypokalemia), sekä tsuklopentiksolin 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

Tsuklopentiksolia ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeen oletettu hyöty potilaalle ole merkittävämpi kuin sikiöön kohdistuva teoreettinen riski.

Jos äitejä hoidetaan neurolepteillä raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana, vastasyntyneillä voi ilmetä myrkytysoireita kuten letargiaa, vapinaa ja yliärtyvyyttä ja vastasyntyneen apgar-pisteet saattavat olla alhaiset.

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

Psykoosilääkkeille (myös Cisordinol) 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.

Imetys

Tsuklopentiksolia 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 tsuklopentiksolihoidon aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi, mutta erityisesti lapsen neljän (4) ensimmäisen elinviikon aikana seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 5.2).

Hedelmällisyys

Ihmisillä on raportoitu haittavaikutuksina esimerkiksi hyperprolaktinemiaa, galaktorreaa, amenorreaa, erektio- ja ejakulaatiohäiriöitä (ks. kohta 4.8). 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 tsuklopentiksolia annettiin ruokailun yhteydessä, heikentynyttä parittelua sekä vähentynyttä hedelmällisyyttä havaittiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsuklopentiksolia 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

Useimmat haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia. Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vakavuus ovat ilmeisimmät hoidon varhaisessa vaiheessa ja ne pienenevät hoitoa jatkettaessa.

Eryteisesti hoidon alussa voi ilmetä ekstrapyramidaalisia reaktioita. Useimmissa tapauksissa näitä haittavaikutuksia voidaan tyydyttävästi hillitä pienentämällä annosta ja/tai parkinsonismilääkkeillä. Parkinsonismilääkkeiden rutiininomaisesta profylaktisesta käytöstä ei suositella. Bentsodiatsepiinijohdos tai propranololi voi olla hyödyksi persistentissä akatisiassa. Tardiivi dyskinesiaa voi ilmetä silloin tällöin

pitkäaikaislääkitystä saavilla potilailla. Parkinsonismilääkkeet eivät lievitä näitä oireita, vaan saattavat pahentaa niitä. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista suositellaan.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavanlaisia haittavaikutusten esiintymistiheyksiä:

Haittavaikutukset luokitellaan MedDRA:n elinjärjestelmittäin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| MedDra.n elinjärjestelmäluokka | Esiintymistaajuus | MedDRA.n suosittelema termi |
|--|-------------------|--|
| Veri ja imukudos | Harvinaiset | Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, agranulosytoosi |
| Immuunijärjestelmä | Melko harvinainen | Allerginen reaktio, yliherkkyys |
| | Harvinaiset | Anafylaktinen reaktio |
| Umpieritys | Melko harvinaiset | Hyperprolaktinemia |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Yleiset | Ruokahaluttomuus |
| | Melko harvinaiset | Ruokahalun lisääntyminen |
| | Harvinaiset | Hyperglykemia, alentunut glukoositoleranssi, hyperlipidemia |
| Psyykkiset häiriöt | Hyvin yleiset | Unettomuus, masennus |
| | Yleiset | Ahdistuneisuus, agitaatio, levottomuus, unenhorsteisuus, apatia, epänormaalit unet, libidon heikkeneminen, aistiharhat, sekavuus |
| | Melko harvinaiset | Libidon lisääntyminen, melankolia, orgasmivaikeus, painajaiset |
| Hermosto | Hyvin yleiset | Ekstrapyramidaaliset oireet: vapina, lisääntynyt lihasjänteys, akatisia, hyperkinesia, parkinsonismi, uneliaisuus, keskittymiskyvyttömyys, huimaus |
| | Yleiset | Hypokinesia, dystonia, päänsärky, poikkeava kävely, muistin menetys |
| | Melko harvinaiset | Kouristukset, puhehäiriöt, akuutti dyskinesia, ataksia, parestesia, hypotonia, tardiivi dyskinesia |
| | Harvinaiset | Hyperrefleksia, migreeni, maligni neuroleptisyndrooma |
| Silmät | Yleiset | Akkommodaatiohäiriöt, näön heikentyminen |
| | Melko harvinaiset | Mydriaasi, silmien veto-oireet (oculogyraatio) |
| Sydän | Yleiset | Takykardia, palpitaatio |
| | Harvinaiset | Pidentynyt QT-aika |
| Verisuonisto | Yleiset | Ortostaattinen hypotensio, hypotensio |
| | Melko harvinaiset | Kuumat aallot |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Melko harvinaiset | Nenän tukkoisuus, hengenahdistus |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleiset | Suun kuivuminen |
| | Yleiset | Syljenerityksen lisääntyminen, ummetus, oksentelu, ripuli, pahoinvointi |
| | Melko harvinaiset | Vatskipu, dyspepsia, ilmavaivat, suolen laajentuminen |
| Maksa ja sappi | Melko harvinaiset | Epänormaali maksan toimintakoe |
| | Harvinaiset | Keltaisuus, kolestaattinen maksatulehdus |
| Iho ja ihonalainen kudosis | Yleiset | Hikoilun lisääntyminen, valoherkkyysreaktio, seborrea, kutina, ihonhäiriöt |
| | Melko harvinaiset | Ihottuma, dermatiitti |

| | | |
|---|-------------------|--|
| | Harvinaiset | Pigmentaatiohäiriö, purppura |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Melko harvinaiset | Myalgia, lihasjäykkyys, leukalukko, torticollis |
| Munuaiset ja virtsatiet | Yleiset | Virtsanpidätyskyvyttömyys/virtsaumpi, polyuria |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Yleiset | Kuukautishäiriöt, ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt |
| | Melko harvinaiset | Synnytyksen liittymätön maidon erityisrinnosta ja emätinmenen kuivuminen (naiset), gynekomastia (miehet) |
| | Harvinaiset | Amenorrea, priapismi |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleiset | Voimattomuus |
| | Yleiset | Huonovointisuus, kipu |
| | Melko harvinaiset | Jano, uupumus, kuume |
| Tutkimukset | Yleiset | Painon nousu, painon lasku |

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut:

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

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

Tsuklopentiksolin käytön äkillinen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa lopetukseen liittyviä oireita. Yleisimmät oireet ovat pahoinvointi, oksentelu, anoreksia, ripuli, rinorrea, hikoilu, myalgia, parestesiat, unettomuus, levottomuus, ahdistuneisuus ja agitaatio. Potilaat saattavat myös kokea heitehuimausta, kylmiä ja kuumia aaltoja, sekä vapinaa. Oireet alkavat yleensä 1-4 päivän kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen ja häviävät 7-14 päivän kuluessa.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa suurin suun kautta otettu tsuklopentiksoliannos oli 450 mg:aa vuorokaudessa.

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

Vaikutusmekanismi

Tsuklopentiksoli on tioksanteeniryhmän neurolepti. Neuroleptien antipsykoottinen vaikutus liittyy niiden dopamiinireseptorisalpaukseen, mutta lisäksi on mahdollisesti myös 5-HT (5-hydroksitryptamiini) -reseptorien salpaus. *In vitro* tsuklopentiksoliilla on suuri affiniteetti dopamiini D₁- ja D₂-reseptoreihin, α₁- ja 5-HT₂-reseptoreihin. Tsuklopentiksoliilla ei ole affiniteettia kolinergisiin muskariinireseptoreihin. Sillä on heikko affiniteetti histamiini H₁-reseptoreihin. Sillä ei ole α₂-adrenergisten reseptorien salpausvaikutusta.

Affiniteetti D₂-reseptoreiden sitoutumiskohtiin *in vivo* on suurempi kuin affiniteetti D₁-reseptoreiden sitoutumiskohtiin. Kaikissa kokeellisissa neuroleptista aktiivisuutta (dopamiinireseptorisalpaus) tutkivissa tutkimuksissa tsuklopentiksoli on osoittautunut tehokkaaksi neuroleptiksi. Korrelaatio on löydetty *in vivo* testimallien, *in vitro* affiniteetin dopamiini D₂ sitoutumiskohtiin sekä keskimääräisten peroraalisten antipsykoottisten päivittäisannosten välillä.

Liikuntaelinten aktiivisuuden väheneminen ja alkoholilla tai barbituraateilla aikaansaadun unen keston pidentyminen osoittavat tsuklopentiksolin sedatiivisen vaikutuksen.

Useimpien muiden neuroleptien tavoin tsuklopentiksoli nostaa seerumin prolaktiinitasoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisessä käytössä tsuklopentiksoli on tarkoitettu akuuttien ja kroonisten psykoosien hoitoon sekä älyllisesti kehitysvammaisille, joilla on hyperaktiivinen ja häiritsevä käytös sekä seniilidementaapotilaille, joilla on paranoidisia ajatuksia ja käyttäytymisen häiriöitä.

Skitsofrenian pääoireiden (esim. hallusinaatioiden, aistiharhojen ja ajatushäiriöiden) merkittävän vähenemisen tai loppumisen lisäksi tsuklopentiksoli on merkittävä vähentävä vaikutus vihamielisyyteen, epäluuloisuuteen, agitaatioon ja aggressiivisuuteen.

Tsuklopentiksoli aiheuttaa ohimenevää annosriippuvaista sedaatiota. Sedaatio lääkityksen alussa on usein hyödyksi sairauden akuutissa vaiheessa. Toleranssi epäspesifiseen sedaatioon kehittyy nopeasti.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Annostelu suun kautta johtaa maksimipitoisuuteen seerumissa 4 tunnissa. Ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta tsuklopentiksolin imeytymiseen. Oraalinen biologinen hyväksikäytettävyys on noin 44 %.

Jakautuminen

Todennäköinen jakautumistilavuus (V_d)_s on noin 20 l/kg. Proteiinisitoutuminen plasmassa on noin 98–99 %.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Tsuklopentiksoli erittyy pienessä määrin äidinmaitoon (ks. kohta 4.6). Oraalisen tsuklopentiksolin tai tsuklopentiksolidekanoaatin (Cisordinol Depot) vakaan tilan pitoisuuksien suhde äidinmaito/äidin seerumi on noin 0,29.

Lineaarisuus

Kinetiikka on lineaarinen. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan noin 3–5 päivässä. 20 mg tsuklopentiksolia kerran päivässä vastaava keskimääräinen vakaan tilan minimipitoisuus seerumissa on noin 25 nmol/l.

Iäkkäät

Farmakokineettiset parametrit ovat suureksi osaksi riippumattomia potilaan iästä.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Ylläolevien eliminaation ominaispiirteiden perusteella on järkeenkäypää olettaa että todennäköisesti munuaistoiminnan heikentymisellä ei ole paljon vaikutusta tsuklopentiksolin seerumipitoisuuksiin.

Heikentynyt maksan toiminta

Tietoja ei ole käytettävissä.

Polymorfismi

In vivo -tutkimus on osoittanut, että osa lääkeaineen metaboliareitistä on riippuvainen CYP2D6-entsyymin aktiivisuudessa esiintyvistä perinnöllisistä polymorfiasta.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Lievän ja keskivaikean skitsofrenian ylläpitoohoidossa suositeltu tsuklopentiksolin minimipitoisuus (juuri ennen lääkkeen antoa mitattuna) seerumissa on 2,8–12 ng/ml (7–30 nmol/l).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Tsuklopentiksolilla on alhainen akuutti toksisuus.

Krooninen toksisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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 tsuklopentiksolille altistuneiden emojen laiminlyönnistä.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Tsuklopentiksoli ei ole mutageeninen eikä karsinogeeninen.

Rottien onkogeenisuustutkimus 30 mg/kg päiväannoksella (maksimiannos) kahden vuoden ajan johti lievään ei-tilastolliseen maitorauhasen syöpätapausten, haiman saarekesolujen kasvainten ja -syöpien sekä kilpirauhasen syöpätapausten kasvuun. Näiden kasvainten lievä lisääntyminen on tavallinen löytö D₂-antagonisteille, jotka lisäävät prolaktiinin eritystä rotilla. Fysiologiset erot rottien ja ihmisten välillä tekevät näiden löytöjen kliinisen merkityksen epäselväksi, mutta niiden ei odoteta ennustavan onkogeenisuuden riskiä potilaille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin:

Perunatärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Kopovidoni

Glyseroli 85%

Talkki

Hydrattu risiiniöljy

Magnesiumstearaatti.

Päällyste:

Hypromelloosi 5

Makrogoli 6000.

Väriaineet: Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Jokaiseen pakkaukseen on merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.

6.4 Säilytys

2 mg: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10 mg ja 25 mg: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

100 tablettia HDPE-purkissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Erillisiä käsittelyohjeita ei ole.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 VALBY
TANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

| | |
|--------|------|
| 2 mg: | 8736 |
| 10 mg: | 8737 |
| 25 mg: | 8738 |

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9 toukokuuta 1984
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15 elokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cisordinol 2 mg, 10 mg och 25 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller zuklopentixolhydroklorid 2,364 mg motsvarande 2 mg zuklopentixol.
1 tablett innehåller zuklopentixolhydroklorid 11,82 mg motsvarande 10 mg zuklopentixol.
1 tablett innehåller zuklopentixolhydroklorid 29,55 mg motsvarande 25 mg zuklopentixol.

Hjälpämnen med känd effekt:
Laktosmonohydrat, hydrerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Beskrivning av preparatet.

Tablett 2 mg är rund, bikonvex, ljusröd filmdragerad.
Tablett 10 mg är rund, bikonvex, ljus rödbrun filmdragerad.
Tablett 25 mg är rund, bikonvex, rödbrun filmdragerad

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut och kronisk schizofreni och andra psykoser. Behandling av mani. Behandling av förvirrings- och orotillstånd hos patienter med senil demens eller arterioskleros. Behandling av orotillstånd vid oligofreni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Doseringen ska anpassas individuellt till patientens kliniska tillstånd. Initialdosen ska vara låg och dosen ökas stegvis. Underhållsdosen kan även ges som en enkeldos vid sänggående.

Akut schizofreni och andra akuta psykoser. Svåra akuta orotillstånd. Mani.

Dosen är vanligen 10–50 mg per dag. Vid medelsvåra och svåra fall är en initialdos om 20 mg lämplig. Vid behov ökas den dagliga dosen med 10–20 mg med 2–3 dagars mellanrum, tills den dagliga dosen är 75 mg eller mer. Den maximala engångsdosen är 40 mg och den maximala dagliga dosen är 150 mg.

Kronisk schizofreni och andra kroniska psykoser. Uppehållsdos 20–40 mg per dygn.

Senila oro- och förvirringstillstånd. 2–6 mg/dag (gärna på kvällen). Vid behov kan dosen ökas till 10–20 mg/dag.

Orostillstånd vid oligofreni. 6–20 mg/dygn, dosen kan vid behov ökas till 25–40 mg per dygn.

Äldre patienter

Äldre patienter ska ges förhållandevis låga doser.

Pediatrika patienter

Cisordinoli rekommenderas inte att användas hos barn då klinisk erfarenhet saknas.

Nedsatt njurfunktion

Cisordinol kan ges i vanlig dosering till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Försiktig dosering och serumkoncentrationsbestämning rekommenderas om möjligt.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Cirkulationskollaps, nedsatt CNS-funktion (t.ex. intoxication med alkohol, barbiturater eller opioider), komatösa tillstånd, hematologiska dyskrasier och feokromocytom.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, rigiditet, växlande medvetandegrad, instabila autonoma funktioner) föreligger med varje neuroleptikum. Med effektivare läkemedel kan risken vara högre. Av fall som lett till döden har största delen varit patienter som redan tidigare haft ett organiskt psykosyndrom, psykisk utvecklingsstörning eller varit missbrukare av opiater eller alkohol.

Behandling: Neuroleptika utsättes. Symtomatisk behandling och allmänt understödande behandling ges.

Dantrolen och bromokriptin kan vara till hjälp.

Symtomen kan bestå i mer än 1 vecka efter utsättning av neuroleptikaterapi och aningen längre då patienten har använt depotpreparat.

Liksom andra neuroleptika ska försiktighet iaktas vid användning av zuklopentixol hos patienter med organiskt psykosyndrom, krampanfall eller långt framskriden leversjukdom.

Liksom andra psykotropika kan zuklopentixol förändra effekten av insulin och glukos och därför kan behandlingen med antidiabetika hos diabetiker behöva granskas.

Patienter som får långtidsbehandling, särskilt patienter som använder stora doser, ska regelbundet undersökas för att utvärdera eventuell minskning av underhållsdosen.

Liksom andra antipsykotika, kan zuklopentixol förlänga QT-tiden. Förlängd QT-tid kan öka risken för allvarliga rytmrubbningar. Försiktighet ska därför iaktas om patienten har hypokalemi, hypomagnesemi eller ärftlig benägenhet för dessa, och om patienten i anamnesen har kliniskt betydande hjärt- och kärlsjukdom, t.ex. bradykardi (< 50 slag per minut), nyligen inträffad akut hjärtinfarkt, okompenserad hjärtsvikt eller rytmrubbningar.

Samtidig användning av andra antipsykotika ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Ventromboser (VTE) har rapporterats i samband med användning av antipsykotika. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer som utsätter för ventromboser, ska

alla eventuella riskfaktorer identifieras innan behandlingen med Cisordinol inleds samt under behandlingen, och förebyggande åtgärder ska vidtas.

Enligt randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier är risken för hjärncirkulationsstörningar tre gånger högre hos demenspatienter som använder atypiska antipsykotika. Mekanismen för denna ökade risk är okänd. Den ökade risken kan dock inte uteslutas vid användning av andra antipsykotika eller hos andra patientgrupper. Försiktighet ska iakttas vid användning av zuklopentixol hos patienter med riskfaktorer för stroke.

Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till den ökade risken är okänd.

Cisordinol är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Hjälpämnen

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

Tabletterna innehåller hydrerad ricinolja. Kan ge magbesvär och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som ska användas med försiktighet

Zuklopentixol kan öka den sedativa effekten av alkohol samt effekterna av barbiturater och andra CNS-dämpande läkemedel.

Neuroleptika kan öka eller minska effekten av antihypertensiva läkemedel: den antihypertensiva effekten av guanetidin och andra läkemedel med liknande effekt minskar. Samtidig användning av neuroleptika och litium ökar risken för neurotoxicitet. Tricykliska antidepressiva och neuroleptika hämmar varandras metabolism. Zuklopentixol kan minska effekten av levodopa och adrenerga medel. Samtidig användning med metoklopramid och piperazin ökar risken för extrapyramidala symptom.

Zuklopentixol metaboliseras bland annat via CYP2D6-enzym. Vissa patienter behandlas förutom med zuklopentixol även med antidepressiva, såsom fluoxetin och paroxetin som är starka hämmare av CYP2D6-aktiviteten. Kombinationsbehandling kan leda till en högre koncentration av zuklopentixol i plasma, vilket ökar risken för biverkningar och kardiotoxicitet.

Användning av andra läkemedel som betydligt förlänger QT-tiden under behandling med antipsykotika kan öka förlängningen av QT-tiden. Samtidig användning av sådana läkemedel ska undvikas. Dessa läkemedel är:

- antiarytmika, klass Ia och III (t.ex. kinidin, amiodaron, sotalol och dofetilid)
- vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin)
- vissa makrolider (t.ex. erytromycin)
- vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol)
- vissa kinolonantibiotika (t.ex. gatifloxacin, moxifloxacin).

Listan är inte fullständig, och även andra läkemedel som är kända för att betydligt förlänga QT-tiden (t.ex. cisaprid, litium) ska undvikas.

Läkemedel som orsakar förändringar i elektrolytnivån, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi) samt läkemedel som ökar zuklopentixolkoncentrationen i plasma ska användas med försiktighet, eftersom de kan öka risken för förlängning av QT-tiden och allvarliga rytmrubbningar (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Zuklopentixol ska inte användas under graviditet, om den förväntade fördelen med läkemedlet för patienten inte överväger den teoretiska risken för fostret.

Om modern behandlas med neuroleptika i slutskedet av graviditeten eller under förlossningen, kan förgiftningssymtom, såsom letargi, tremor och irritabilitet förekomma hos den nyfödda och apgar-pöängen för den nyfödda kan vara låga.

Studier som gjorts på djur har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Cisordinol) under graviditetens tredje trimester löper risk att få extrapyramidala och utsättningsymtom. Symtomen kan variera i allvarlighetsgrad och längd efter födseln. Dessa symtom som förekommer hos nyfödda kan vara agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. De nyföddas vålmående bör därför övervakas noga.

Amning

Zuklopentixol utsöndras i bröstmjolk i små mängder, men vid terapeutiska doser är det sannolikt inte skadligt för barnet. Den dos som barnet får är mindre än 1 % av den dagliga dosen relaterad till moderns vikt. Amningen kan fortsätta under behandling med zuklopentixol, om det anses vara kliniskt nödvändigt, men uppföljning rekommenderas särskilt under barnets första fyra (4) levnadsveckor (se avsnitt 5.2).

Fertilitet

Hos människa har biverkningar såsom hyperprolaktinemi, galaktorré, amenorré, erektil dysfunktion och utebliven ejakulation rapporterats (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar kan ha en negativ inverkan på manliga och kvinnliga sexuella funktion och fertilitet.

Om kliniskt signifikant hyperprolaktinemi, galaktorré, amenorré eller sexuell dysfunktion inträffar bör en dosreduktion (om möjligt), alternativt utsättning övervägas. Effekterna är reversibla vid utsättning.

Administrering av zuklopentixol till han- och honråttor har förknippats med minskad parning. I ett försök där zuklopentixol gavs i samband med en måltid upptäcktes försvagad parning och minskad fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zuklopentixol är ett sederande läkemedel.

Patienter som får psykotropiska läkemedel ska varnas om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dessa effekter beror på själva sjukdomens och/eller läkemedlets nedsättande effekt på patientens allmänna uppmärksamhet och koncentrationsförmåga.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är mestadels dosberoende. Frekvens och allvarlighetsgrad är mest uttalade i början av behandlingen och minskar under den fortsatta behandlingen.

Extrapyramidala biverkningar kan inträffa, framförallt i början av behandlingen. Vid de flesta tillfällen kan dessa biverkningar kontrolleras tillfredsställande genom dosreduktion och/eller med antiparkinsonläkemedel. Rutinmässig profylaktisk användning av antiparkinsonläkemedel rekommenderas inte. Vid bestående akatisi kan bensodiazepin derivat eller propranolol vara användbart. Tardiv dyskinesi kan ibland förekomma hos patienter som får långvarig läkemedelsbehandling. Antiparkinsonläkemedel lindrar inte dessa symtom utan kan förvärra dem. Dosreduktion eller, om möjligt, utsättande av behandling rekommenderas.

Följande biverkningsfrekvenser har rapporterats i kliniska studier.

Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA-organsystem. Biverkningsfrekvenserna har definierats 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 ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organklass enligt MedDRA | Frekvens | MedDRA:s rekommenderade term |
|---|----------------|---|
| Blodet och lymfsystemet | Sällsynta | Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, agranulocytos |
| Immunsystemet | Mindre vanliga | Allergisk reaktion, överkänslighet |
| | Sällsynta | Anafylaktisk reaktion |
| Endokrina systemet | Mindre vanliga | Hyperprolaktinemi |
| Metabolism och nutrition | Vanliga | Minskad aptit |
| | Mindre vanliga | Ökad aptit |
| | Sällsynta | Hyperglykemi, försämrad glukostolerans, hyperlipidemi |
| Psykiska störningar | Mycket vanliga | Insomni, depression |
| | Vanliga | Ängest, agitation, rastlöshet, dvalliknande tillstånd, apati, abnormala drömmar, minskad libido, hallucinationer, konfusion |
| | Mindre vanliga | Ökad libido, melankoli, orgasmsvårighet, mardrömmar |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Extrapyramidala symtom: tremor, dystoni, akatysi, hyperkinesi, parkinsonism, somnolens, oförmåga att koncentrera sig, svindel |
| | Vanliga | Hypokinesi, dystoni, huvudvärk, avvikande gång, minnesförlust |
| | Mindre vanliga | Konvulsion, talsvårigheter, akut dyskinesi, ataksi, parestesi, hypotoni, tardiv dyskinesi |
| | Sällsynta | Hyperreflexi, migrän, malignt neuroleptikasyndrom |
| | Ögon | Vanliga |
| | Mindre vanliga | Mydriasis, okulogyration |
| Hjärtat | Vanliga | Takykardi, palpitationer |
| | Sällsynta | Förlängd QT-tid |
| Blodkärl | Vanliga | Ortostatisk hypotension, hypotension |
| | Mindre vanliga | Värmevallningar |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mindre vanliga | Nästappa, dyspné |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Munntorrhet |
| | Vanliga | Salivhypersekretion, konstipation, kräkningar, diarré, illamående |
| | Mindre vanliga | Magsmärtor, dyspepsi, luftbesvär, utvidgning av tarmen |
| Lever och gallvägar | Mindre vanliga | Abnormalt leverfunktionstest. |
| | Sällsynta | Gulsot, kolestatisk hepatit |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Hyperhidros, fotosensibilisering, seborré, klåda, hudstörningar |
| | Mindre vanliga | Eksem, dermatit |
| | Sällsynta | Pigmenteringsstörningar, purpura |

| | | |
|---|----------------|--|
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mindre vanliga | Myalgi, muskelrigiditet, trismus, torticollis |
| Njurar och urinvägar | Vanliga | Urininkontinens/urinretention, polyuri |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Vanliga | Menstruationsstörningar, ejakulationsstörningar, erektionsstörningar |
| | Mindre vanliga | Mjölksöndring från bröstet utan graviditet och vulvovaginal torrhet (kvinnor), gynekomasti (män) |
| | Sällsynta | Amenorré, priapism |
| Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Asteni |
| | Vanliga | Illamående, smärta |
| | Mindre vanliga | Törst, trötthet, pyrex |
| Undersökningar | Vanliga | Ökad vikt, minskad vikt |

Rapporterats efter godkännande för försäljning:

Övergående lindriga förändringar i leverfunktionstester har sällan rapporterats. Enskilda fall av leverinflammation eller gulsot förknippade med zuklopentixol har rapporterats.

Liksom andra antipsykotika har zuklopentixol rapporterats orsaka följande sällsynta biverkningar: förlängd QT-tid, kammararytmier – kammarflimmer, kammartakykardi, torsades de pointes, hjärtstopp och oförklarlig plötslig död (se avsnitt 4.4).

Hastigt utsättande av zuklopentixol kan förknippas med utsättningssymtom. De vanligaste symtomen är illamående, kräkningar, anorexi, diarré, rinnoré, svettningar, myalgi, parestesier, insomni, rastlöshet, ångest och agitation. Patienter kan även uppleva vertigo, växlande känsla av värme och kyla, och tremor. Symtomen börjar vanligtvis inom 1–4 dagar efter utsättande och klingar av inom 7–14 dagar.

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

Läkemedelsutsättningssyndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6) – frekvensen 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: Somnolens, koma, extrapyramidala symtom, kramper, chock och hyper- eller hypotermi.

Vid överdosering av zuklopentixol tillsammans med andra läkemedel som påverkar hjärtfunktionen har EKG-förändringar, förlängd QT-tid, torsades de pointes, hjärtstopp och kammararytmier rapporterats.

Den högsta dygnsdos som givits per oralt i kliniska studier var 450 mg per dygn.

Behandling: Symtomatisk och understödande behandling ges. Åtgärder för att stödja respiratorisk funktion och kardiovaskulär funktion ska insättas. Adrenalin ska inte ges då ytterligare blodtryckssänkning kan uppstå. Kramper kan behandlas med diazepam och extrapyramidala symtom med biperiden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika – tioxantenderivat, ATC-kod: N05AF05

Verkningsmekanism

Zuklopentixol är ett neuroleptikum i tioxantengruppen.

Den antipsykotiska effekten av neuroleptika är relaterad till dopaminreceptorblockad men möjligen kan 5-HT (5-hydroxytryptamin) -blockad bidra. *In vitro* har zuklopentixol en hög affinitet för dopamin D₁- och D₂-receptorer, α₁- och 5-HT₂-receptorer. Zuklopentixol har ingen affinitet för kolinerga muskarinreceptorer. Den har en svag histamin H₁-receptoraffinitet och ingen α₂-adrenoreceptorblockerande effekt.

In vivo dominerar affiniteten för D₂-receptorers bindningsställen över affiniteten för D₁-receptorers bindningsställen. I alla experimentella studier där den neuroleptiska aktiviteten (blockering av dopaminreceptorer) studerades har zuklopentixol visat sig vara ett effektivt neuroleptikum. Det föreligger korrelation mellan *in vivo* testmodeller, affinitet för dopamin D₂-bindningsställen *in vitro* och perorala antipsykotiska dagliga doser.

Hämning av motorisk aktivitet och förlängning av alkohol- och barbituratinducerad sömntid indikerar att zuklopentixol har sedativa egenskaper.

I likhet med andra neuroleptika ökar zuklopentixol serumprolaktinnivån.

Klinisk effekt och säkerhet

Zuklopentixol är kliniskt indicerat för akuta och kroniska psykoser samt för behandling av oligofrena patienter med hyperaktivt och destruktivt beteende samt senila demenspatienter med paranoida tankar och beteendestörningar.

Förutom en uttalad reduktion eller fullständig elimination av kärnsymtom (t.ex. hallucinationer, vanföreställningar och tankestörningar) på schizofreni har zuklopentixol också en uttalad effekt på symtom som fientlighet, misstänksamhet, agitation och aggressivitet.

Zuklopentixol ger en oftast övergående dosberoende sedation. Sedationen är ofta fördelaktigt i början av behandlingen i den akuta fasen av sjukdomen. Tolerans mot den ospecifika sedativa effekten utvecklas snabbt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroral administrering leder till maximalkoncentration i serum efter ca 4 timmar. Intag tillsammans med föda påverkar inte absorptionen av zuklopentixol. Denna ökning antas ej vara av klinisk betydelse. Orala biotillgängligheten är ca 44 %.

Distribution

Sannolika distributionsvolymen (V_d)_β är ca 20 l/kg. Proteinbindningen i plasma är omkring 98–99 %.

Metabolism

Zuklopentixol metaboliseras främst via sulfoxidation, N-dealkylering av sidokedjan och glukuronsyrakonjugering. Metaboliterna saknar psykofarmakologisk aktivitet. I relation till metaboliterna är zuklopentixol dominerande i hjärnan och andra vävnader.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden ($T_{1/2\beta}$) är ca 20 timmar och genomsnittlig systemclearance (Cl_s) är cirka 0,86 l/min.

Zuklopentixol utsöndras huvudsakligen med faeces men till viss del även i urinen. Endast ca 0,1 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen, vilket betyder att läkemedlet belastar njurarna i ringa grad.

Zuklopentixol utsöndras i små mängder med bröstmjölken (se avsnitt 4.6). Förhållandet mellan steady state-koncentrationerna av oralt zuklopentixol eller zuklopentixoldekanoat (Cisordinol Depot) i bröstmjolk/moderns serum är cirka 0,29.

Linjäritet

Kinetiken är linjär. Steady state-koncentrationer i plasma nås efter ca 3–5 dagar. Den lägsta medelkoncentrationen i steady state vid behandling med 20 mg zuklopentixol är ungefär 25 nmol/l.

Äldre patienter

De farmakokinetiska parametrarna är huvudsakligen oberoende av patientens ålder.

Nedsatt njurfunktion

Utifrån de ovannämnda egenskaperna vid elimination är det rimligt att anta att nedsatt njurfunktion sannolikt inte har en stor effekt på zuklopentixols serumkoncentration.

Nedsatt leverfunktion

Data föreligger ej.

Polymorfism

En *in vivo*-studie har visat att en del av läkemedlets metabola vägar är beroende av ärftlig polymorfi som förekommer i aktiviteten av CYP2D6-enzymet.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Vid underhållsbehandling av lindrig och medelsvår schizofreni är den rekommenderade minimikoncentrationen (mätt strax innan administrering) av zuklopentixol i serum 2,8–12 ng/ml (7–30 nmol/l).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Zuklopentixol har låg akut toxicitet.

Kronisk toxicitet

Kroniska toxicitetsstudier har inte visat något oroväckande vid terapeutisk användning av zuklopentixol.

Reproduktionstoxicitet

I en tre-generationsstudie på råttor noterades en fördröjning av parningen. När parningen ägt rum sågs inga effekter på fertilitet. I ett experiment där zuklopentixol gavs i samband med föda noterades försvagad parningsförmåga och minskad fertilitet.

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har inte visat fostertoxiska eller teratogena effekter.

I en perinatal och postnatal studie på råttor resulterade doser om 5 mg/kg och 15 mg/kg dygnsdos i ökat antal dödfödselar av ungarna, minskad överlevnad och en försenad utveckling av ungarna. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är oklar. Det är möjligt att effekterna på djur berodde på försummelse av honråttor som exponerats för zuklopentixol.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Zuklopentixol är varken mutagen eller karcinogen. En onkogenicitetsstudie på råttor med en daglig dos om 30 mg/kg (maximal dos) under två år ledde till en lindrig icke-statistisk ökning av fall av mjölkörtelcancer, tumörer och cancer i ö-cellerna i bukspottkörteln och sköldkörtelcancer. En lindrig ökning av dessa tumörer är ett vanligt fynd med D₂-antagonister som ökar prolaktinutsöndringen hos råttor. På grund av fysiologiska skillnader mellan råttor och människa är den kliniska betydelsen av dessa fynd oklar, men de förväntas inte förutspå en risk för onkogenicitet hos patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Potatisstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kopovidon
Glycerol 85 %
Talk
Hydrerad ricinolja
Magnesiumstearat.

Dragering:

Hypromellos 5
Makrogol 6000.

Färgämnen:

Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända interaktioner.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Varje förpackning är märkt med sista användningsdatum.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

2 mg: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10 mg ja 25 mg: Läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter i HDPE-burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 VALBY

DANMARK

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

| | |
|--------|------|
| 2 mg: | 8736 |
| 10 mg: | 8737 |
| 25 mg: | 8738 |

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 maj 1984

Datum för den senaste förnyelsen: 15 augusti 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.6.2020