

## Portrait SmPC <Cisordinol-Acutard 50 mg/ml>

### VALMISTEYHTEENVETO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CISORDINOL-ACUTARD 50 mg/ml INJEKTIONESTE, LIUOS

#### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää tsuklopentiksoliasetaattia 50 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

#### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Injektioneste on kirkas kellertävä partikkelivapaa öljy.

#### 4. KLIINISET TIEDOT

##### 4.1 Käyttöaiheet

Akuuttien psykoosien, manian sekä kroonisten psykoosien pahenemisvaiheiden alkuhoito.

##### 4.2 Annostus ja antotapa

###### *Annostus*

Aikuiset. Annostus tulee sovittaa yksilöllisesti potilaan tilan mukaan.

Tsuklopentiksoliasetaatti(Cisordinol-Acutard) annostellaan injektiona lihakseen. Paikallinen siedettävyyden on hyvä. Normaaliannos on 50-150 mg (1-3 ml) lihakseen. Annos toistetaan tarvittaessa, mieluiten 2 - 3 vuorokauden välein. Jotkut potilaat saattavat tarvita täydentävän injektion jo 24 - 48 tunnin kuluttua ensimmäisestä injektioista.

Ylläpito-hoidossa lääkitystä tulisi jatkaa oraalisella tsuklopentiksolilla tai im tsuklopentiksolidekanoaattilla yksilöllisen tarpeen mukaan. Siirtyminen Cisordinol-Acutard-hoidosta oraaliseen tsuklopentiksolili tai im tsuklopentiksolidekanoaattihoitoon tapahtuu seuraavan ohjeen mukaisesti:

###### *Siirtyminen Cisordinol-Acutard hoidosta oraaliseen tsuklopentiksoliliin*

2 - 3 päivää viimeisestä Cisordinol-Acutard 100 mg injektioista aloitetaan Cisordinol per os 40 mg päivässä.

###### *Siirtyminen Cisordinol-Acutard hoidosta im tsuklopentiksolidekanoaattiin*

Cisordinol Depot im 200 - 400 mg aloitetaan samanaikaisesti viimeisen Cisordinol Acutard 100 mg injektion kanssa. Cisordinol Depot im 200 - 400 mg annos uusitaan 2 - 4 viikon välein.

###### *Pediatriset potilaat*

Cisordinol-Acutardia ei suositella käytettäväksi lapsille.

### *Antotapa*

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

### **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 tsuklopentiksoliaasetta (Cisordinol-Acutard) tulisi käyttää varovaisesti potilailla, joilla on elimellinen aivo-oireyhtymä, kouristuksia tai pitkälle edennyt maksasairaus tai sydän- ja verisuonisairaus.

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

Neuroleptien käyttöön liittyy mahdollisuus malignin neuroleptisyndrooman (kuume, jäykkyys, tajunnan vaihtelut, autonomisen hermoston epävakaus) kehittymiseen. Tehokkaammilla lääkeaineilla riski on mahdollisesti suurempi.

*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.

Kuten muutkin antipsykoottiset lääkkeet, tsuklopentiksoliaasetta saattaa pidentää QT-aikaa. QT-ajan piteneminen saattaa lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Tsuklopentiksoliaasetta 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-Acutard-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. Lisääntyneitä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Tsuklopentiksoliaasetta tulee käyttää varoen niillä potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

### *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.

Cisordinol-Acutardia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

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

Tsuklopentiksoliaasetta voi tehostaa alkoholin sedatiivista vaikutusta ja barbituraattien sekä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden vaikutuksia. Neuroleptit voivat lisätä tai vähentää

antihypertensiivisten lääkeaineiden vaikutusta. Guanetidiinin ja muiden samankaltaisesti vaikuttavien lääkeaineiden antihypertensiivinen vaikutus vähenee. Neuroleptien ja litiumin samanaikainen käyttö lisää neurotoksisuusriskiä. Trisykliset depressiolääkkeet ja neuroleptit inhiboivat toistensa metaboliaa. Tsuklopentiksoliaseaatti voi vähentää levodopan ja adrenergisten lääkeaineiden vaikutusta. Samanaikainen käyttö metoklopramidin ja piperatsiinin kanssa lisää ekstrapyramidaalisten oireiden riskiä.

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 kinoloniantibiootit (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 tsuklopentiksoliaseaatin 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**

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

Psykoosilääkkeille (myös Cisordinol-Acutard) 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 terapeutisia annoksia siitä ei todennäköisesti ole haittaa lapselle. Lapsen nauttima annos on vähemmän kuin 1 % äidin painoon suhteutetusta päiväannoksesta. Imetystä voidaan jatkaa tsuklopentiksoliaseaattihoidon aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi, mutta erityisesti lapsen neljän (4) ensimmäisen elinviikon aikana seuranta on suositeltavaa.

##### **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 naarasrotille on liitetty vähentynyt parittelu. Kokeessa, jossa tsuklopentiksoli annettiin ruokailun yhteydessä, heikentynyttä parittelua sekä vähentynyttä hedelmällisyyttä havaittiin.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsuklopentiksoliasetaatti on sedatiivinen lääke. Psykotropista 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 ovat enimmäkseen annosriippuvaisia.

Keskushermoston ja perifeerisen hermoston häiriöt. Ekstrapyramidaalisia oireita voi ilmetä. Useimmissa tapauksissa näitä haittavaikutuksia voidaan tyydyttävästi hillitä parkinsonismilääkkeillä.

Parkinsonismilääkkeiden rutiininomaista profylaktista käyttöä ei suositella.

Kliinisissä tutkimuksissa (N=812) on raportoitu seuraavanlaisia haittavaikutusten esiintymistiheyksiä:

Haittavaikutukset luokitellaan MedDRA:n elinjärjestelmittain:

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 suosittelema termi
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Alerginen reaktio
Psykykkiset häiriöt	Yleiset	Unettomuus, masennus, hermostuneisuus, epänormaalit unet, aistiharhat
	Melko harvinaiset	libidon lisääntyminen, libidon heikkeneminen
Hermosto	Hyvin yleiset	Ekstrapyramidaaliset oireet: lisääntynyt lihasjänteys, vapina, hypokinesia, dystonia, hyperkinesia, heitehuimaus, keskittymiskyvyttömyys
	Yleiset	Muistin menetys
	Melko harvinaiset	Tardiivi dyskinesia, päänsärky, huimaus, kouristukset
Silmät	Hyvin yleiset	Epänormaali akkommodaatio
Sydän	Yleiset	Takykardia
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Nenäverentungos, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuminen
	Yleiset	Syljenerityksen lisääntyminen
	Melko harvinaiset	Olksentelu. ripuli. pahoinvointi
Ihon ja ihonalainen kudos	Melko harvinaiset	Ihottuma, hikoilun lisääntyminen
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Virtsamishäiriöt
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Lapsivuodeaikaan liittymätön maidoneritys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Voimattomuus

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut:

Malignia neuroleptisyndroomaa on raportoitu.

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, myös tsuklopentiksoliasetaatin on raportoitu aiheuttaneen seuraavia harvinaisia haittavaikutuksia: QT-ajan pidentyminen; kammioarytmiat - 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 tsuklopentiksoliasetaatia 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

Vaikutusmekanismi

Tsuklopentiksoli on tioksanteeniryhmän neurolepti. 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>-adrenergisten 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.

Useimpien muiden neuroleptien tavoin tsuklopentiksoli saattaa nostaa seerumin prolaktiinitasoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet selvän vaikutuksen 4 tuntia öljypohjaisen tsuklopentiksoliasetaatin parenteraalisen annon jälkeen. Hieman selvempi vaikutus raportoitiin injektion jälkeen 1-3 päivän aikana. Seuraavien päivien aikana vaikutus heikkeni nopeasti.

Tsuklopentiksoliasetaatin kertainjektio alentaa selvästi ja nopeasti psykoottisia oireita. Vaikutuksen kesto on 2-3 päivää ja normaalisti 1 tai 2 injektiota riittävät. Tämän jälkeen potilaan lääkitys voidaan vaihtaa suun kautta annosteltavaan tai depot-valmisteeseen.

Sen lisäksi, että tsuklopentiksoli vähentää merkittävästi tai poistaa kokonaan skitsofrenian pääoireita, kuten hallusinaatioita, harhaluuloja ja ajatushäiriöitä, sillä on myös selvä vaikutus skitsofreniaan liittyviin oireisiin, kuten vihamielisyyteen, epäluuloisuuteen, agitaatioon ja aggressiivisuuteen.

Tsuklopentiksoli aiheuttaa ohimenevää annosriippuvaista sedaatiota. Psykoosin akuutissa vaiheessa alkuhoidon sedaatio on yleensä hyödyllinen, koska se rauhoittaa potilasta kunnes antipsykoottinen vaikutus alkaa. Epäspesifinen sedaatio ilmenee nopeasti injektion jälkeen ja on huomattavaa 2 tunnin jälkeen injektioista. Sedaatio saavuttaa huippunsa noin 8 tunnissa. Tämän jälkeen se heikkenee oleellisesti ja säilyy heikkona uudesta injektioista huolimatta.

Tsuklopentiksoliasetaatti on hyödyllinen erityisesti psykoottisten potilaiden hoidossa, jotka ovat agitoituneita, levottomia, vihamielisiä tai aggressiivisia.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Tsuklopentiksoli muutetaan erittäin lipofiiliseksi aineeksi esteröimällä se etikkahapon kanssa tsuklopentiksoliasetaatiksi. Lihaksensisäisenä injektiona annettu tsuklopentiksoliasetaatti diffundoituu melko hitaasti kehon vesifaasiin, jossa se hydrolysoituu nopeasti vapauttaen aktiivin tsuklopentiksolin.

Lihaksensisäistä injektiota seuraava seerumin huippupitoisuus saavutetaan 24-48 tunnin jälkeen (keskimäärin 36 tuntia). Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 32 tuntia.

### *Jakautuminen*

Todennäköinen jakautumistilavuus (Vd) on noin 20 l/kg. Proteiinisitoutuminen plasmassa on noin 98-99 %.

### *Biotransformaatio*

Tsuklopentiksoli metaboloituu pääasiassa sulfoksidation, sivuketjun N-dealkylaation ja glukuronihappokongugaation 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 polymorfista.

### *Eliminaatio*

Tsuklopentiksolin eliminaation puoliintumisaika ( $T_{1/2}$ ) on noin 20 tuntia ja keskimääräinen systeempuhdistuma (Cl<sub>s</sub>) 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.

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

### *Lineaarisuus*

Kinetiikka on lineaarinen. 100 mg tsuklopentiksoliasetaattia vastaavan tsuklopentiksolin maksimipitoisuus seerumissa on 102 nmol/l (41 ng/ml). Kolme päivää injektion jälkeen pitoisuus seerumissa on noin kolmannes maksimista, eli 35 nmol/l (14 ng/ml).

### *Iäkkäät*

Farmakokineettiset parametrit ovat suureksi osaksi riippumattomia potilaan iästä.

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Munuaistoiminnan heikentymisellä ei ole merkittävää tsuklopentiksolin seerumipitoisuuksiin.

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Tietoja ei ole käytettävissä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tsuklopentiksolilla 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 tsuklopentiksolille 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 tsuklopentiksoliasetaatti ja tsuklopentiksolidekanaaatti.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Keskipitkäketjuisia tyydyttyneitä triglyseridejä (= fraktioitu kookosöljy).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Cisordinol-Acutardia ei saa sekoittaa depot-valmisteisiin, joissa vehikkelinä on seesamiöljy, koska se johtaisi kyseisten valmisteiden farmakokineettisten ominaisuuksien muuttumiseen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Pidä lasiampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

10 x 1 ml värittömässä lasiampullissa.

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

Ei erityisohjeita.

### **7. MYYNTILUVANHALTIJA**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 VALBY  
TANSKA

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9386

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10 joulukuuta 1986  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11 kesäkuuta 2008

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.2.2020