

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää tsuklopentiksolidekanaoaattia 200 mg.

1 ml injektionestettä sisältää tsuklopentiksolidekanaoaattia 500 mg.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus.

200 mg/ml injektioneste on kirkas kellertävä öljy.

500 mg/ml injektioneste 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 siedettävyys 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 määrääjain 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, tsuklopentiksolidekanoaatti saattaa pidentää QT-aikaa. QT-ajan piteneminen saattaa lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Tsuklopentiksolidekanoaattia 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 tsuklopentiksolidekanoaatti.

Varovaisuutta on noudettava kun pitkävaikutteista psykoosilääkettä käytetään yhdistelmähoidossa muiden lääkevalmisteiden kanssa, joilla on myelosuppressiivinen 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 mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Tsuklopentiksolidekanoaattia 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

Tsuklopentiksolidekanoaatti voi tehostaa alkoholin sedatiivista vaikutusta ja barbituraattien sekä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden vaikutuksia. Neuroleptit voivat lisätä tai vähentää antihypertensiivisten lääkeaineiden vaikutusta. Guanetidiniin ja muiden samankaltaisesti vaikuttavien lääkeaineiden antihypertensiivinen vaikutus vähenee. Neuroleptien ja litiumin samanaikainen käyttö lisää neurotoksisuusriskiä. Trisykliset depressiolääkkeet ja neuroleptit inhiboivat toistensa metaboliaa. Tsuklopentiksolidekanoaatti 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 tsuklopentiksolidekanoaatin 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.

Psyktrooppista 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. Bentsodiatsepiinijohdos tai propranololi voi olla hyödyksi jatkuvassa akatisiassa.

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

MedDra:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistaaajuus	MedDRA:n suosittelema termi
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	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	Virtsamishäiriöt
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Kuukautishäiriöt
	Melko harvinaiset	Ejakulaatiohäiriöt ja erektiohäiriöt (miehet), emättimen kuivuminen (naiset)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	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 tsuklopentiksiiniin liittyviä maksatulehdus- tai keltatautitapauksia on raportoitu.

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, myös tsuklopentiksolidekanoaatin 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. 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

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 D₁- ja D₂-reseptoreihin, α₁- ja 5-HT₂-reseptoreihin. Tsuklopentiksolilla 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 antipsykoottien 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 injektiota 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)_B 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 sparteiini/debrisokiinioksidaation perinnöllisestä polymorfista.

Eliminaatio

Tsuklopentiksolin eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2\beta}$) on noin 20 tuntia ja keskimääräinen systeempuhdistuma (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 injeksiota, joka vastaa 200 mg tsuklopentiksolidekanoaattia 2 viikon välein, on noin 10 ng/ml (25 nmol/l).

Lievien tai keskivaikeiden skitsofrenia potilaiden ylläpito-hoidon seerumipitoisuuden ohjeeksi ennen injeksiota 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.

l ä k k ä ä t

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

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 löydöksiin 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 D₂-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 tsuklopentiksoliasettaatti ja tsuklopentiksolidekanoaatti.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Triglyseridejä (= keskipitkaketjuiset triglyseridit).

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

24.06.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CISORDINOL DEPOT 200 MG/ML OCH 500 MG/ML INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller zuklopentixoldekanoat 200 mg.

1 ml injektionsvätska innehåller zuklopentixoldekanoat 500 mg.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Läkemedlets utseende:

200 mg/ml injektionsvätska är en klar, gulaktig olja.

500 mg/ml injektionsvätska är en klar, gulaktig olja.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Långtidsbehandling av schizofreni och andra kroniska psykoser. Läkemedelsbehandling särskilt vid hallucinationer, vanföreställningar och tankestörningar samt hos agiterade, rastlösa, fientliga och aggressiva patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Cisordinol Depot 200 mg/ml

Vid underhållsbehandling är dosen vanligen 200–400 mg (1–2 ml) i.m. med 1–4 veckors mellanrum.

Cisordinol Depot 500 mg/ml

500 mg (1 ml) i.m. med 1–4 veckors mellanrum. Den högsta rekommenderade engångsdosen är 750 mg.

Övergång från peroral zuklopentixol till Cisordinol Depot

Cisordinol per os mg/dag x 8 = Cisordinol Depot mg i.m. varannan vecka. Oral behandling kan fortsätta med reducerad dosering under den första veckan efter den första depotinjektionen.

Övergång från Cisordinol-Acutard till Cisordinol Depot

Cisordinol-Acutard 100 mg i.m. = Cisordinol Depot 200–400 mg i.m. varannan vecka. Cisordinol-Acutard och Cisordinol Depot kan blandas i en spruta och ges i samma injektion.

Nedsatt njurfunktion

Cisordinol Depot kan ges i normal dosering till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Försiktig dosering och bestämning av serumkoncentration rekommenderas, om möjligt.

Pediatrik population

Rekommenderas inte till barn på grund av avsaknad av klinisk erfarenhet.

Administreringssätt

Cisordinol Depot administreras med intramuskulär injektion i den övre laterala kvadranten av glutealregionen. Doser överstigande 2 ml ska fördelas mellan två injektionsställen. Den lokala tolerabiliteten är god.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

I likhet med andra neuroleptika ska Cisordinol Depot användas med försiktighet till patienter med organiskt hjärnsyndrom, krampanfall eller uttalad leversjukdom eller hjärt- och kärlsjukdom.

Liksom andra psykotropa läkemedel kan zuklopentixol förändra svaret på insulin och glukos, och därför bör diabetesmedicineringen hos diabetiker kontrolleras.

Patienter som får långtidsbehandling, speciellt med höga doser, ska regelbundet undersökas och bedömas med avseende på reduktion av underhållsdos.

Risk för utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, rigiditet, växlande medvetandegrad, instabila autonoma funktioner) föreligger med varje neuroleptikum. Med effektivare läkemedelssubstanser är risken eventuellt högre. Av fall som lett till döden har största delen varit patienter som redan förut haft organiskt hjärnsyndrom, psykisk utvecklingsstörning eller missbrukat opiat eller alkohol.

Behandling: användningen av neuroleptika avslutas. Symtomatisk behandling och allmänna understödande åtgärder.

Dantrolen och bromokriptin kan vara verksamma.

Symtomen kan bestå i mer än 1 vecka efter utsättning av neuroleptika och ännu längre efter behandling med depotpreparat.

Liksom andra antipsykotiska läkemedel, kan zuklopentixoldekanoat förlänga QT-tiden. QT-förlängningen kan öka risken för allvarliga rytmrubbningar. Zuklopentixoldekanoat ska därför användas med försiktighet 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 behandling med andra antipsykotiska läkemedel bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Fall av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Cisordinol Depot och preventiva åtgärder bör insättas.

Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel inklusive zuklopentixoldekanoat.

Försiktighet ska iaktas vid användning av långverkande antipsykotika i kombination med andra läkemedel med myelosuppressiv potential, eftersom dessa inte snabbt kan avlägsnas från kroppen, även om detta kan vara nödvändigt i vissa fall.

En 3 gånger ökad risk för cerebrovasculära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar av vissa atypiska antipsykotika bland patienter med demens.

Bakomliggande mekanism för denna riskökning är okänd. En ökad risk även med andra antipsykotika samt bland andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Zuklopentixoldekanoat bör ges med försiktighet till 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 denna.

Cisordinol-Depot är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zuklopentixoldekanoat kan förstärka den sedativa effekten av alkohol, barbiturater samt andra läkemedel med hämmande effekt på CNS. Neuroleptika kan öka eller minska effekten av antihypertensiv behandling. Den antihypertensiva effekten av guanetidin och andra läkemedel med liknande effekt minskar. Samtidig behandling med neuroleptika och litium ökar risken för neurotoxiska biverkningar. Tricykliska antidepressiva och neuroleptika hämmar varandras metabolism. Zuklopentixoldekanoat kan reducera effekten av levodopa och adrenergt verkande läkemedel. Samtidig behandling med metoklopramid och piperazin ökar risken för extrapyramidala biverkningar.

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

- antiarytmika av 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 sådana läkemedel som är kända för att betydligt förlänga QT-tiden (t.ex. cisaprid, litium) ska undvikas.

Läkemedel som kan ge upphov till elektrolytstörningar, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi) samt läkemedel som ökar koncentrationen av zuklopentixoldekanoat 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

Cisordinol Depot bör inte användas under graviditet, om inte den förväntade nyttan av läkemedlet för patienten är högre än den teoretiska risken för fostret.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Cisordinol Depot) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningsymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller åtsvårigheter hos nyfödda. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning

Zuklopentixol utsöndras i bröstmjolk i låga koncentrationer, men vid terapeutiska doser antas det inte påverka barnet. Dosen som barnet får i sig är mindre än 1 % av den dagliga dosen i relation till moderns vikt. Behandling med Cisordinol Depot kan fortsättas under amning om det anses vara

kliniskt nödvändigt, men kontroll av barnet rekommenderas speciellt under de första fyra (4) veckorna efter födseln.

Fertilitet

Hos människa har biverkningar såsom hyperprolaktinemi, galaktorré, amenorré, erektil dysfunktion och ejakulationsstörningar rapporterats. Dessa biverkningar kan ha en negativ inverkan på kvinnlig och manlig sexuell 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.

Minskad parning har förekommit i samband med administrering av zuklopentixol till han- och honråtta. I ett experiment där zuklopentixol gavs via födan noterades försämrad parningsförmåga och minskat antal dräktigheter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cisordinol Depot är ett sederande läkemedel.

Patienter som föreskrivs psykotropa läkemedel ska uppmärksammas på effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, som beror på själva sjukdomens och/eller läkemedlets nedsättande effekt på patientens allmänna uppmärksamhet och koncentrationsförmåga.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är dosberoende. Frekvens och allvarlighetsgrad är mest uttalade i början av behandlingen och minskar under fortsatt behandling.

Extrapyramidala biverkningar kan inträffa, framförallt under de första dagarna efter injektionen och 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 akatysi kan bensodiazepinderivat eller propranolol vara användbart.

I kliniska prövningar (N = 777) har följande frekvenser för biverkningar rapporterats:

Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA:s organsystem:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

MedDRAs organsystemklass	Frekvens	Av MedDRA rekommenderad term
Metabolism och nutrition	Vanliga	Ökad aptit, minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia, depression, ångest, nervositet, abnormala drömmar, agitation, minskad libido, hallucinationer
	Mindre vanliga	Apati, mardrömmar, ökad libido, konfusionstillsånd, orgasmstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Extrapyramidala symtom: hyperkinesi, akatysi, hypokinesi. Somnolens
	Vanliga	Tremor, dystoni, ökad muskeltonus, svindel, huvudvärk, yrsel, onormal gång, nedsatt koncentrationsförmåga, amnesi

	Mindre vanliga	Tardiv dyskinesi, hyperreflexi, akut dyskinesi, minskad muskeltonus, ataxi, talsvårigheter, konvulsion, migrän, synkopé
Ögon	Vanliga	Ackommodationsstörningar, synstörningar
	Mindre vanliga	Okulogyration
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Hyperakusi, tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Takykardi, palpitationer
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypotension, övergående värmekänsla och rodnad särskilt i ansiktet och på halsen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Nästäppa, dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet
	Vanliga	Salivhypersekretion, konstipation, kräkningar, dyspepsi, diarré
	Mindre vanliga	Magsmärtor, illamående, flatulens, magsår
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hyperhidros, pruritus
	Mindre vanliga	Hudutslag, fotosensibilisering, pigmenteringsstörningar, seborré, dermatit, purpura
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Miktionsstörningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Menstruationsrubbing
	Mindre vanliga	Ejakulationsstörningar och erektil dysfunktion (män), vulvovaginal torrhet (kvinnor)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, smärta
	Mindre vanliga	Törst, synkopé, reaktion vid injektionsstället
Undersökningar	Vanliga	Viktökning, viktminskning

Biverkningar som rapporterats efter lansering

Tardiv dyskinesi kan ibland förekomma hos patienter som får långtidsbehandling. Antiparkinsonmedel lindrar inte dessa symtom, utan kan förvärra dem. Dosreduktion eller utsättning av läkemedlet rekommenderas.

Maligt neuroleptikasyndrom har rapporterats.

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

Liksom med andra antipsykotika har följande sällsynta biverkningar rapporterats också med zuklopentixoldekanoat: QT-förlängning, ventrikulära arytmier – ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi; torsades de pointes, hjärtstillestånd; och oförklarlig plötslig död (se avsnitt 4.4).

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

Utsättningssyndrom 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

På grund av administrerings sättet är det osannolikt att överdoseringssymtom förekommer.

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

Vid överdosering av zuklopentixoldekanoat tillsammans med andra läkemedel som påverkar hjärtfunktionen har EKG-förändringar, QT-förlängning, torsades de pointes, hjärtstillestånd och kammararytmier rapporterats.

Behandling: Symtomatisk och understödande behandling ges. Åtgärder för att stödja respiratorisk funktion och kardiovaskulär funktion ska sättas. Adrenalin ska inte ges då 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

Zuklopentixol är ett neuroleptikum i tioxantengruppen.

Verkningsmekanism

Den antipsykotiska effekten av neuroleptika är relaterad till dopaminreceptorblockad. Möjligen kan 5-hydroxitryptaminblockad bidra. *In vitro* har zuklopentixol en hög affinitet för både dopamin D₁- och D₂-receptorer, alfa₁-adrenoreceptorer och 5-HT₂-receptorer, men ingen affinitet för kolinerga muskarinreceptorer. Det har en svag histamin (H₁)-receptoraffinitet och ingen alfa₂-adrenoreceptorblockerande effekt.

In vivo dominerar affiniteten för D₂-receptorer över affiniteten för D₁-receptorer. I alla experimentella studier om neuroleptisk aktivitet (dopaminreceptorblockad) har zuklopentixol visat sig vara ett potent neuroleptikum. Det föreligger korrelation mellan *in vivo* testmodeller, affinitet för dopamin D₂-bindningsställen *in vitro* och genomsnittliga perorala antipsykotiska dagliga doser.

I likhet med de flesta andra neuroleptika ökar zuklopentixol serumprolaktinnivån.

Klinisk effekt och säkerhet

Farmakologiska studier har klart visat att oljebaserat zuklopentixoldekanoat har en förlängd neuroleptisk effekt och att mängden läkemedel för att bibehålla en viss effekt över en längre tid är betydligt mindre med depotformulering än med daglig peroral administration av zuklopentixol. Resultaten från farmakologiska studier antyder att en förlängd neuroleptisk effekt utan sedation kan

erhållas med depotformuleringen vid klinisk användning. Dessutom kan det antas att risken för interaktion med anestetika är låg.

Cisordinol Depot orsakar övergående dosberoende sedering. Sedering är dock inget problem, om patienten övergår från oral Cisordinol eller intramuskulär Cisordinol-Acutard till Cisordinol Depot. Toleransen för ospecifik sedering utvecklas snabbt.

Cisordinol Depot möjliggör kontinuerlig behandling speciellt till de patienter som kan förväntas ha en dålig behandlingsföljksamhet till ordinerat oralt läkemedel. Därför kan Cisordinol Depot förhindra ofta återkommande återfall som beror på dålig behandlingsföljksamhet hos patienter som tar oralt läkemedel.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Genom förestring av zuklopentixol med dekansyra har zuklopentixol överförs till en mycket lipofil substans, zuklopentixoldekanooat. Löst i olja och injicerad intramuskulärt uppnås en relativt långsam diffusion av zuklopentixoldekanooat från oljefasen till kroppens vattenfas där den sedan snabbt hydrolyseras och frisätter aktivt zuklopentixol.

Efter intramuskulär injektion nås maximal serumkoncentration inom en period av 3–7 dagar. Med en uppskattad halveringstid på 3 veckor (avspeglande frisättning från depotpreparatet) uppnås steady state efter ca 3 månaders upprepad administration.

Distribution

Skenbar distributionsvolym ($(V_d)_\beta$) är ca 20 l/kg. Plasmaproteinbindningen är ca 98–99 %.

Metabolism

Metabolismen av zuklopentixol sker huvudsakligen genom sulfoxidering, N-dealkylering av sidokedjan och konjugation med glukuronsyra. Metaboliterna saknar psykofarmakologisk effekt. I relation till metaboliterna är zuklopentixol dominerande i hjärnan och andra vävnader. En *in vivo*-undersökning har visat att en del av metabolismen är föremål för genetisk polymorfism för spartein-/debrisoquinoxidering.

Eliminering

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

Zuklopentixol utsöndras huvudsakligen i faeces, till viss del (ca 10 %) i urinen. Endast ca 0,1 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Detta betyder att läkemedlet belastar njurarna i obetydlig grad.

Zuklopentixol utsöndras i bröstmjölk i låga koncentrationer. I steady state är förhållandet mjölkkoncentration/serumkoncentration före dosen ca 0,29.

Linjäritet

Kinetiken är linjär. Den genomsnittliga steady state-koncentrationen i serum av zuklopentixol före injektion som motsvarar 200 mg zuklopentixoldekanooat varannan vecka är cirka 10 ng/ml (25 nmol/l). En serumkoncentration av zuklopentixol före injektion på 2,8–12 ng/ml (7–30 nmol/l) och en fluktuation max/min mindre än 2,5 föreslås som en riktlinje för underhållsbehandling till schizofrena patienter med låg till måttlig svårighetsgrad av sjukdomen. En dos zuklopentixoldekanooat på 200 mg/2 veckor eller 400 mg/4 veckor är farmakokinetiskt ekvivalent med 25 mg oral zuklopentixol.

Äldre patienter

De farmakokinetiska parametrarna är huvudsakligen oberoende av patientens ålder.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på de ovannämnda särdragen för eliminering kan det antas att nedsatt njurfunktion inte har någon signifikant betydelse för serumnivåerna av zuklopentixol.

Nedsatt leverfunktion

Data föreligger ej.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Zuklopentixol har en låg akut toxicitet.

Kroniska toxicitetsstudier har inte visat på något oroväckande med avseende på terapeutisk användning av zuklopentixol.

I en tre-generationsstudie på råttor noterades en fördröjning av parningen. När väl parningen ägt rum sågs inga effekter på fertilitet. I ett experiment där zuklopentixol gavs via födan noterades försämrad parningsförmåga och minskat antal dräktigheter.

I reproduktionsstudier på djur sågs inga fostertoxiska eller teratogena effekter.

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

Ingen risk för mutagenicitet eller karcinogenicitet förknippas med zuklopentixol.

Onkogenicitetsstudien på råttor med en dos på 30 mg/kg/dag (maximal dos) under två år orsakade en lindrig icke-statistisk ökning av fall av mjölkörtelcancer, cancer och tumörer i langerhanska öarna och parafollikulär tyreoidcancer. Den lindriga ökningen av dessa tumörer är ett vanligt fynd för D₂-antagonister som ökar prolaktinsekretionen hos råttor. På grund av de fysiologiska skillnaderna mellan råttor och människa är den kliniska relevansen för prolaktin oklar. Det är dock godkänt, att fynden inte förutspår en onkogenicitetsrisk för patienterna.

Efter administrering av vattenbaserade injektionsvätskor för neuroleptika kan en lokal muskelskada observeras. De vattenbaserade injektionsvätskorna för neuroleptika orsakar en svårare muskelskada än de oljebaserade zuklopentixolacetat och zuklopentixoldekanolat.

Reproduktionsstudier med zuklopentixol hos djur har inte gett belägg för ökad frekvens av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsförmågan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Triglycerider (= triglycerider, medellångkedjiga).

6.2 Inkompatibiliteter

Cisordinol Depot får endast blandas med Cisordinol-Acutard eller Fluanxol Depot vilka båda är lösta i kokosolja.

6.3 Hållbarhet

200 mg/ml:	3 år
500 mg/ml:	4 år

Utgångsdatumet anges på varje förpackning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara glasampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

200 mg/ml: 1 x 1 ml och 10 x 1 ml i färglös glasampull.

500 mg/ml: 5 x 1 ml i färglös glasampull (typ I glas).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ampullerna är avsedda för engångsanvändning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

H. Lundbeck A/S

Ottliavej 9

2500 VALBY

DANMARK

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg/ml: 7443

500 mg/ml: 9815

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

200 mg/ml

Datum för det första godkännandet: 27 juli 1977

Datum för den senaste förnyelsen: 14 november 2008

500 mg/ml

Datum för det första godkännandet: 16 november 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 14 november 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.06.2024