

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cisordinol 20 mg/ml dråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zuklopentiksoldihydroklorid tilsvarende zuklopentiksol 20 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: Etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dråper, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt og kronisk schizofreni og andre psykoser. Mani. Behandlingstrengende atferdsforstyrrelser ved psykisk utviklingshemming.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Doseres individuelt og tilpasses den kliniske tilstanden. Dersom den kliniske tilstand gjør det mulig, bør initialdosen være lav. Dosen økes deretter gradvis. Ved langvarig behandling må dosen ikke være høyere enn strengt nødvendig. Vedlikeholdsdosen kan vanligvis gis som engangsdose, gjerne sent på dagen.

Akutt schizofreni og andre akutte psykoser, mani: Vanligvis 10-50 mg daglig. Ved moderat til svær psykose 20 mg daglig initialt, eventuelt stigende med 10-20 mg daglig hver 2.-3. dag til 75 mg eller mer pr. døgn.

Kronisk schizofreni og andre kroniske psykoser: Vedlikeholdsdose vanligvis 20-40 mg daglig, men kan i visse tilfeller ligge vesentlig høyere.

Behandlingstrengende adferdsforstyrrelser ved psykisk utviklingshemming: 6-20 mg daglig, eventuelt stigende til 25-40 mg daglig.

Ved overgang fra injeksjoner til oral behandling vil 1 mg i.m. tilsvare 2 mg p.o.

Dråpene administreres enkelt ved å blande dem ut i f.eks. vann, appelsinjuice, eplejuice eller solbærsaft.

Vend flasken helt opp-ned. Hvis ingen dråper renner ut, slå lett på flasken for at det skal begynne å renne.



4.3 Kontraindikasjoner

Bevistløshet. Redusert bevissthet forårsaket av medikament- eller rusmiddelintoksikasjon. Sirkulatorisk kollaps. Bloddyskrasier. Feokromocytom. Malignt nevroleptikasyndrom. Overfølsomhet for virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Muligheten for utvikling av malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, muskelrigiditet, endret bevissthet, pulsøkning og endring i blodtrykk) er til stede ved behandling med et hvert neuroleptikum. Risikoen er muligens større med mer potente midler. Pasienter med organisk hjerneskade, mental retardasjon, opiat- og alkoholmisbruk er overrepresentert blant fatale tilfeller. (Se pkt 4.3). Behandling: Antipsykotisk behandling bør straks seponeres, og nøye overvåkning hvor det kan gis intensiv symptomatisk behandling bør institueres. Dantrolen og bromokriptin kan ha effekt. Symptomene kan vedvare i mer enn en uke etter behandling med orale neuroleptika, og enda lenger ved bruk av depotformuleringer.

I randomiserte placebokontrollerte kliniske studier er det sett 3 ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger hos demente pasienter som brukte atypiske antipsykotika. Virkningsmekanismen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientgrupper. Zuklopentiksol bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har risikofaktorer for hjerneslag.

Som for andre antipsykotika kan zuklopentiksol gi forlenget QT intervall. Vedvarende forlenget QT intervall kan øke risikoen for alvorlige arytmier. Zuklopentiksol bør derfor brukes med forsiktighet hos disponerte pasienter (med hypokalemi, hypomagnesemi eller som er genetisk disponert) og hos pasienter med hjerte-karsykdommer, f.eks. forlenget QT- intervall, bradykardi (< 50 slag/minutt), nylig akutt hjerteinfarkt, ukompensert hjertesvikt eller hjertearytmier. Samtidig behandling med andre antipsykotika bør unngås (se pkt 4.5).

Forsiktighet bør utvises ved overfølsomhet for andre tioxantener. Bør ikke kombineres med alkohol. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med krampetilstander, alvorlig lever-, hjerte- og kretsløpslidelser, myasthenia gravis, prostata hypertrofi og ubehandlet trangvinklet glaukom, pga. pupilledilatasjon. Kan forverre parkinsonisme og demens og motvirke behandling av disse tilstander. Høye doser, spesielt hos eldre, kan gi blodtrykksfall.

Som for andre typiske lavdose neuroleptika kan det forekomme ekstrapyramidale bivirkninger, spesielt i tidlig fase av behandlingen. I de fleste tilfeller kan disse bivirkninger kontrolleres tilfredsstillende med dosereduksjon og/eller antikolinerge antiparkinsonmidler. Antikolinerge antiparkinsonmidler bør brukes når det foreligger behandlingskrevende ekstrapyramidale bivirkninger, og profylaktisk dersom dosering medfører stor risiko for akutte ekstrapyramidale symptomer. I vedvarende tilfeller av akatisi kan benzodiazepiner eller propranolol ha effekt.

Pasienter på langtidsbehandling, spesielt de på høye doser, bør kontrolleres regelmessig hver 3 måned med tanke på mulig reduksjon av vedlikeholdsdosen.

Man bør være observant på tidlige symptomer på tardive dyskinesier. Tardive dyskinesier kan av og til forekomme hos noen av pasientene på langtidsbehandling. Dosereduksjon eller seponering av zuklopentiksol anbefales.

Vær observant på at langvarig munntørrehet kan gi tann- og slimhinneskader. Vær observant på tendens til utvikling av overvekt.

Sikkerhet og effekt hos barn er ikke undersøkt.

Det er rapportert tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) ved bruk av antipsykotika. Siden pasienter som er behandlet med antipsykotika ofte har risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Cisordinol, og forebyggende tiltak iverksettes.

Økt mortalitet hos eldre med demens

Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre med demens som er behandlet med antipsykotika har en liten økt risiko for død sammenlignet med de som ikke er behandlet. Det er utilstrekkelige data til at en kan gi et nøyaktig estimat av den økte risikoen og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent.

Cisordinol er ikke godkjent til behandling av demens-relaterte atferdsforstyrrelser.

Hjelpestoffer

Cisordinol dråper inneholder 120 mg alkohol (etanol) i hver ml. Dette tilsvarer 14,2 % v/v.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Zuklopentiksol kan øke den sedative effekten av alkohol, og effektene av barbiturater og andre CNS depressiva. Samtidig bruk av høye doser antipsykotika og litium øker risikoen for neurotoksisitet. Zuklopentiksol kan redusere effekten av levodopa og adrenerge legemidler. Samtidig bruk av metoklopramid og zuklopentiksol øker risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger. Samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet og samtidig bruk av legemidler som påvirker elektrolyttbalansen bør unngås.

Zuklopentiksol deler nedbrytningsenzymmer med en rekke stoffer. Dette medfører gjensidig påvirkning av serumnivåer. Zuklopentiksol vil således øke serumnivåer av trisykliske antidepressiva, antiepileptika, antihypertensiva, betablokkere og antikoagulantia. Barbiturater og karbamazepin kan redusere serumnivå av antipsykotika. Antacida kan motvirke absorpsjon av antipsykotika. Som beskrevet for andre psykotrope stoff kan zuklopentiksol muligens påvirke insulin- og glukoseresponsen, hvilket nødvendiggjør en justering av den antidiabetiske behandling av diabetikere. I tillegg kan sykdom i seg selv påvirke glukosebalansen.

Forlengelse av QT-intervallet relatert til antipsykotika kan forsterkes av samtidig administrering av andre legemidler som forlenger QT-intervallet. Samtidig administrering av slike legemidler bør unngås. Relevante klasser er:

- klasse Ia og III antiarytmika (f.eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- visse antipsykotika (f.eks. tioridazin)
- visse makrolider (f.eks. erytromycin)
- visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizole)
- visse kinoloner f.eks. (atifloxacin, moxifloxacin)

Listen over er ikke utfyllende og andre enkeltstående legemidler som er kjent for å gi forlenget QT intervall (f.eks. cisaprid, litium) bør unngås.

Legemidler kjent for å gi elektrolyttforstyrrelser, f.eks. tiaziddiuretika (hyokalemi), og legemidler kjent for å øke plasmakonsentrasjonen av zuklopentiksol bør brukes med forsiktighet siden de kan øke risikoen for QT-forlengelse og alvorlige arytmier (se pkt. 4.4)

Zuklopentiksol metaboliseres delvis av CYP2D6, og forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av legemidler som hemmer dette enzymet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Zuklopentiksol skal bare brukes under graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert Cisordinol) i løpet av 3. trimester av svangerskapet har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det er rapportert uro, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, pustevansker og problemer med mating. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming:

Zuklopentiksol går over i morsmelk. Beregnet dose barnet får i seg er mindre enn 1 % av den vektrelaterte dosen i mg/kg fra moren. Preparatet kan brukes under amming hvis fortsatt behandling vurderes som viktig. Det anbefales da at barnet observeres nøye.

Fertilitet:

Hos mennesker er det rapportert bivirkninger som hyperprolaktinemi, galaktoré, amenoré, ejakulasjonssvikt og erektil dysfunksjon (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene kan ha negativ effekt på kvinnelig og/eller mannlig seksualfunksjon og fertilitet.

Hvis klinisk signifikant hyperprolaktinemi, galaktoré, amenoré eller seksuell dysfunksjon sees, bør dosereduksjon (hvis mulig) eller seponering vurderes. Effektene er reversible etter seponering.

Zuklopentiksol gitt til hann- og hunnrotter var assosiert med en liten forsinkelse i parring. I et forsøk der zuklopentiksol ble gitt via mat, ble det vist nedsatt evne til parring og redusert unnfangelseshastighet (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cisordinol kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Zuklopentiksol har sederende egenskaper. Pasienter som får forskrevet psykotrope stoffer kan forventes å ha noe redusert årvåkenhet eller konsentrasjon, enten på grunn av sykdommen eller medikamentene, eller begge deler, og bør vise forsiktighet ved bilkjøring eller betjening av maskiner. Initialt må det derfor utvises forsiktighet inntil man kjenner den individuelle reaksjonen på behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er for det meste doseavhengige. Frekvens og alvorlighetsgrad er mest uttalt i tidlig fase av behandlingen og avtar ved fortsatt behandling.

Ekstrapyramidale bivirkninger kan forekomme, særlig i begynnelsen av behandlingen. I de fleste tilfeller kan disse bivirkningene kontrolleres ved reduksjon av dosen og/eller bruk av antiparkinsonmidler. Rutinemessig profylaktisk bruk av antiparkinsonmidler anbefales ikke. Antiparkinsonmidler lindrer ikke tardive dyskinesier og kan forverre dem. Redusert dose eller, hvis mulig, avbrutt zuklopentiksol behandling anbefales. Ved vedvarende akatisi kan et benzodiazepin eller propranolol være effektivt.

Frekvensene er hentet fra litteratur og spontanrapportering. Frekvensene er angitt som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), eller ikke kjent (kan ikke beregnes fra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, agranulocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon

Endokrine sykdommer	Sjeldne	Hyperprolaktinemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Økt appetitt, vektøkning
	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt, redusert vekt
	Sjeldne	Hyperglykemi, unormal glukosetoleranse, hyperlipidemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnløshet, depresjon, angst, nervøsitet, unormale drømmer, agitasjon, nedsatt libido
	Mindre vanlige	Apati, mareritt, økt libido, forvirring
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Somnolens, akatisi, hyperkinesi, hypokinesi
	Vanlige	Tremor, dystoni, hypertoni, svimmelhet, hodepine, parestesier, konsentrasjonsvansker, amnesi, unormal gange
	Mindre vanlige	Tardive dyskinesier, hyperrefleksi, dyskinesi parkinsonisme, synkope, ataksi, talevansker, hypotoni, kramper, migrene
	Svært sjeldne	Malignt neuroleptika syndrom
Øyesykdommer	Vanlige	Akkomodasjonsforstyrrelser, synsforstyrrelser
	Mindre vanlige	Okulogyrisk krise, mydriase
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo
	Mindre vanlige	Hyperacusis (overfølsomhet for lyd), tinnitus (øresus)
Hjertesykdommer	Vanlige	Takykardi, palpitasjoner
	Sjeldne	QT-forlengelse
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypotensjon, hetetokter
	Svært sjeldne	Venøs tromboembolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Nesetetthet, dyspne
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Munntørhet.
	Vanlige	Økt spyttsekresjon, forstoppelse, oppkast, dyspepsi, diaré
	Mindre vanlige	Magesmerter, kvalme, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Unormale leverfunksjonstester
	Svært sjeldne	Kolestatisk hepatitt , gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Økt svette, kløe
	Mindre vanlige	Utslett, fotosensitivitet, pigmentering, seboré, dermatitt, purpura
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi.
	Mindre vanlige	Muskelstivhet, trismus (kjevesperre), torticollis (stiv nakke)
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Vannlatingsbesvær, urinretensjon, polyuri
Graviditet, barsel og perinatale tilstander	Ukjent	Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Ejakulasjonsproblemer, erektil dysfunksjon, orgasmeproblemer (kvinner), vulvovaginal tørrehet
	Sjeldne	Gynekomasti, galaktoré, amenoré, priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni, tretthet, malaise, smerter
	Mindre vanlige	Tørste, hypotermi, pyreksi

Som for andre antipsykotika er det rapportert sjeldne tilfeller av forlenget QT-intervall, ventrikulære arytmier, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi, Torsade de Pointes og plutselig død ved bruk av zuklopentiksol (se pkt. 4.4).

Hvis zuklopentiksol-behandling avsluttes brått kan seponeringssymptomer sees. De mest vanlige symptomene er kvalme, oppkast, anoreksi, diaré, snue, svette, myalgi, parestesier, søvnløshet,

rastløshet, angst og agitasjon. Pasienter kan også oppleve vertigo, vekslende varme- og kuldefølelse, og tremor. Symptomene opptrer vanligvis innen 1 til 4 dager etter avsluttet behandling og avtar innen 7 til 14 dager.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidler er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risikomfor legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer: Somnolens, koma, ekstrapyramidale symptomer, kramper, sjokk, hyper- eller hypotermi.

EKG forandringer, forlenget QT-intervall, Torsade de Pointes, hjertestans og hjerterytmier er rapportert ved overdose og samtidig administrering av legemidler som påvirker hjertet.

Behandling: Behandlingen er symptomatisk. Beredskap for behandling av respirasjons- og sirkulasjonssvikt. Adrenalin bør ikke brukes, da det kan resultere i ytterligere blodtrykksfall. Kramper kan behandles med diazepam og ekstrapyramidale symptomer med biperiden.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Klassifisering:

Zuklopentiksol er et neuroleptikum i tioxantengruppen. ATC-nr.: N05A F05.

Ved siden av å gi en signifikant reduksjon eller fullstendig eliminasjon av positive symptomer på schizofreni, slik som hallusinasjoner, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser, har zuklopentiksol også en markert effekt på symptomer som fiendtlighet, mistenksomhet, agitasjon og aggressivitet. Zuklopentiksol gir initialt doserelatert sedasjon. Toleranse for slik uspesifikk sedasjon utvikles raskt.

Virkningsmekanisme:

Antipsykotisk effekt av neuroleptika relateres til deres dopaminreseptorblokkerende effekt, muligens også 5-HT (5-hydroksytryptamin) –reseptorblokkade. *In vitro* har zuklopentiksol høy affinitet for både D₁- og D₂-reseptorer, alfa₁-adrenerge reseptorer og 5-HT-reseptorer, men ingen affinitet for antikolinerge reseptorer. Det har kun svak antihistaminerg effekt og ingen alfa₂-adrenoreseptor-blokkerende egenskaper.

In vivo dominerer affiniteten til D₂ bindingsstedene over affiniteten til D₁-reseptorer. Zuklopentiksol er et potent neuroleptikum i alle atferdsstudier for dopamin reseptor blokkerende aktivitet. Det er korrelasjon mellom *in vivo* forsøksmodeller, affiniteten for dopamin D₂ bindingssteder *in vitro*, og gjennomsnittlig oral antipsykotisk døgndose.

Hemming av bevegelser og forlengelse av alkohol- og barbituratindusert søvn indikerer sedativ effekt av zuklopentiksol.

Som de fleste neuroleptika gir zuklopentiksol doseavhengig økning i serumprolaktin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Maksimal plasmakonsentrasjon etter oral administrasjon oppnås etter ca. 4 timer. Biologisk tilgjengelighet er ca 44 %. Absorpsjonen er uavhengig av matinntak.

Distribusjon:

Distribusjonsvolumet er ca. 20 l/kg. Proteinbinding er ca. 98-99 %.

Zuklopentiksol har lineær kinetikk. Steady state plasmakonsentrasjon nås i løpet av ca. 3-5 dager. Gjennomsnittlig minimum steady state plasmanivå etter 20 mg zuklopenthixol per os gitt en gang i døgnet er ca. 25 nmol/l.

Biotransformasjon:

Metaboliseres via sulfoksidasjon, N-dealkylering av sidekjeden og glukuronsyrekonjungering. Ingen metabolitter er psykofarmakologisk aktive. Zuklopenthixol dominerer over metabolittene i hjernen og andre vev. *In vivo* forsøk viser at deler av metabolismen er gjenstand for genetisk polymorfisme av P450 isoenzymet CYP2D6 (spartein/debrisquin).

Eliminasjon:

Halveringstid er ca. 20 timer, og gjennomsnittlig systemisk clearance er ca. 0,86 l/min. Zuklopenthixol utskilles hovedsakelig via fæces, men også til en viss grad gjennom nyrene (ca.10 %). Kun 0,1 % av dosen utskilles uendret i urin.

Minimum serumkonsentrasjon på 7-30 nmol/l (2,8-12 ng/ml) er foreslått som retningslinje for vedlikeholdsbehandling av schizofrene pasienter med liten til moderat grad av sykdom.

Eldre:

Farmakokinetiske parametre uavhengig av alder på pasienten.

Redusert leverfunksjon:

Data er ikke tilgjengelig. Moderat til alvorlig reduksjon i leverkapasiteten kan forventes å redusere eliminasjonen.

Redusert nyrefunksjon:

Forventes ikke å påvirke serumnivåene av zuklopenthixol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Zuklopenthixol har lav akutt toksisitet. Ellers foreligger ingen preklinske data av sikkerhetsmessig betydning.

Reproduksjonstoksitet

I en studie over tre generasjoner hos rotter ble det sett forsinkelse i parring. Ved parring var det ingen effekt på fertiliteten. I et forsøk der zuklopentiksol ble gitt via mat, ble det vist nedsatt evne til parring og redusert unnfangelseshastighet.

Reproduksjonsstudier hos dyr har ikke vist embryotoksiske eller teratogene effekter. I en peri/postnatal studie hos rotter, viste doser på 5 og 15 mg/kg/dag en økning i spontanaborter, redusert overlevelse av avkom og redusert unnfangelseshastighet. Den kliniske signifikansen av disse funnene er uklar og det er mulig at effekten på avkommet var på grunn av at toksisitet var oversett hos moren etter eksponering av zuklopentiksol.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

1 ml inneholder:

Hydroksypropylbetadeks (100 mg syklodekstrin per 1 ml)

Etanol (96 %) 120 mg

Natriumhydroksid (for pH-justering)

Renset vann, ad 1 ml

6.2 Uforlikeligheter

Bør kun blandes med vann, appelsinjuice, eplejuice eller solbærsaft.
Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.
Dråpene bør brukes innen 6 uker etter åpning og oppbevares ved høyst 25°C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Flasken bør oppbevares i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassflasker med dråpeanordning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Danmark

8. MARKETSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6774

9. DATO FOR FØRSTE MARKETSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.11.82
Dato for siste fornyelse: 22.11.07

10. OPPDATERINGSDATO

18.08.2023