

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cisordinol 20 mg/ml orala droppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller zuklopentixoldihydroklorid motsvarande zuklopentixol 20 mg (som zuklopentixoldihydroklorid).

Varje droppe motsvarar 1 mg zuklopentixol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol (96 %) 120 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Orala droppar, lösning.

Klar, nästan färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akuta och kroniska schizofrena och paranoidea tillstånd.
Maniska psykoser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Doseringen ska anpassas individuellt till patientens tillstånd. I allmänhet ska små doser användas initialt och ökas till optimal nivå så snabbt som möjligt baserad på terapeutiskt svar. Underhållsdosen kan vanligen ges som en enkeldos vid sänggående.

Akut schizofreni och andra psykoser. Mani.

Övergång till peroral medicinering beräknas enligt: mg zuklopentixol intramuskulärt per dygn x 2 = mg zuklopentixol per dygn.

Vanligen 10–50 mg/dag, eventuellt ökning med 10 (till 20) mg varannan till var tredje dag upp till 100–150 mg, fördelat på 2–3 dygnsdoser.

Kronisk schizofreni och andra kroniska psykoser

20–40 mg/dygn.

Orostillstånd vid oligofreni

10–40 mg/dygn.

Äldre patienter

Äldre patienter ska ges doser i den lägre delen av doseringsintervallet.

Nedsatt njurfunktion

Zuklopentixol kan ges i oförändrad dosering till patienter med nedsatt njurfunktion.

Zuklopentixol elimineras renalt i liten utsträckning (ca 10 %, främst som metaboliter) varför dosjustering till njursjuka troligen ej är nödvändig. Erfarenheten i patienter med nedsatt njurfunktion är dock begränsad.

Nedsatt leverfunktion

Försiktig dosering och serumkoncentrationsbestämning rekommenderas.

Barn

Rekommenderas inte då klinisk erfarenhet saknas.

Administrationssätt

Dropparna administreras blandade i t.ex. vatten, juice, kaffe eller te.

Vänd flaskan helt upp och ner. Om inga droppar kommer ut, knacka lätt på flaskan för att sätta igång flödet.



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.
- Feokromocytom.

4.4 Varningar och försiktighet

I likhet med andra neuroleptika ska zuklopentixol användas med försiktighet till patienter med organiskt hjärnsyndrom, tillstånd med ökad krampbenägenhet och uttalad leversjukdom. Vid långtidsbehandling, speciellt med höga doser, ska patienterna följas noggrant och regelbundet bedömas med tanke på sänkning av underhållsdos.

Risk för utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, rigiditet, växlande medvetandegrad, instabila autonoma funktioner) föreligger med varje neuroleptikum.

Behandling: Preparatet utsättes. Symtomatisk behandling och intensivvård. Dantrolen och bromokriptin kan vara verksamma. Symtomen kan bestå i mer än 1 vecka efter utsättning av peroral neuroleptika terapi och ännu längre vid depotbehandling.

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. Antiparkinsonläkemedel lindrar inte tardiv dyskinesi och kan förvärra detta.

Dosreduktion eller, om möjligt, utsättande av zuklopentixol-behandling rekommenderas. Vid bestående akatisi kan en bensodiazepin eller propranolol vara användbart.

Dysfagi kan inträffa sekundärt till extrapyramidala symtom, sialorré, sedation och malignt neuroleptikasyndrom och kan leda till livshotande komplikationer såsom aspirationspneumoni och kvävning.

Muntorrheten kan vid långtidsbehandling ge tand- och munslemhinneskador. Tänderna bör noggrant rengöras med fluortandkräm 2 gånger/dag.

Hastigt utsättande av zuklopentixol kan förknippas med utsättningssymtom. Utsättning bör därför ske gradvis, se avsnitt 4.8.

QT-intervall

Eftersom zuklopentixol kan förlänga QT-intervallet tillrådes försiktighet vid behandling av patienter med uttalad bradykardi, hjärtkärlsjukdom och med ärftlig form av förlängning av QT-intervallet. Samtidig behandling med andra neuroleptika bör undvikas.

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

Äldre

Behandling av äldre patienter ska ske med försiktighet. Effekt och behov av behandling ska utvärderas kontinuerligt.

Cerebrovaskulära händelser

En omkring 3 gånger ökad risk för cerebrovaskulära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar av vissa atypiska neuroleptika bland patienter med demens. Bakomliggande mekanistisk förklaring till denna riskökning är okänd. En ökad risk även för andra neuroleptika samt bland andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Zuklopentixol bör därför 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 är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel inklusive zuklopentixol. Agranulocytos har rapporterats sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$ patienter) under uppföljning efter marknadsföringsgodkännandet. Patienter med en historia av kliniskt signifikant lågt nivå av vita blodkroppar eller läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandlingen. Utsättning av zuklopentixol ska övervägas vid första tecknet på en klinisk signifikant minskning av antalet vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer. Patienter med klinisk signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal $< 1 \times 10^9/l$) ska avsluta behandlingen med zuklopentixol och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 120 mg alkohol (etanol) per ml motsvarande 14,2 % v/v.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med zuklopentixol bör undvikas:

Kinidin som är en potent hämmare av cytokrom P450 2 D6, vilket metaboliserar flertalet neuroleptika, bör undvikas.

Kodein bör undvikas då metabolismen (bioaktivering av kodein) hämmas av neuroleptika.

Bromokriptin och kabergolin är dopaminreceptoragonister och bör därför inte kombineras med dopaminreceptorantagonister såsom zuklopentixol.

Följande kombinationer med zuklopentixol kan kräva dosanpassning:

Kombination med fluoxetin, tri- och tetracykliska antidepressiva, paroxetin eller venlafaxin kan kräva dosanpassning då dessa preparat hämmar cytokrom P450 2 D6 och förlångsamar eliminationen av neuroleptika. Samtidig behandling med neuroleptika och litium ökar risken för neurotoxiska biverkningar. Zuklopentixol kan motverka effekten av levodopa genom dopaminreceptorblockad. Zuklopentixol kan reducera effekten av adrenergt verkande läkemedel.

Zuklopentixol kan förstärka den sedativa effekten av alkohol, barbiturater samt andra läkemedel med hämmande effekt på CNS.

Samtidig behandling med andra dopamin-receptorblockerande läkemedel ökar risken för extrapyramidala biverkningar.

Neuroleptika kan öka eller minska effekten av antihypertensiv behandling.

Försiktighet tillrådes vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet såsom andra neuroleptika, Klass IA och III antiarytmika, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, tricykliska antidepressiva, litium eller cisaprid. Samtidig medicinering med läkemedel som kan ge upphov till elektrolytstörningar, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi), bör beaktas då detta ökar risken för maligna arytmier (se även avsnitt 4.4). Samtidig behandling med läkemedel som kan höja koncentrationen av zuklopentixol i blodet bör också beaktas i detta avseende.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive zuklopentixol) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Zuklopentixol ska inte administreras under graviditet såvida inte den förväntade nyttan hos patienten uppväger den möjliga risken för fostret.

Amning

Zuklopentixol återfinns i bröstmjölken i låga koncentrationer, vilka inte antas påverka barnet när terapeutiska doser används. Dosen till barnet är mindre än 1 % av given dos till modern.

Zuklopentixolbehandling kan fortsättas under amning om indicerat, men kontroll av barnet rekommenderas speciellt under de första fyra veckorna efter födseln.

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 kvinnlig och/eller 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zuklopentixol är ett sederande läkemedel. Patienter som behandlas med psykofarmaka, kan förväntas ha en påverkan av allmän uppmärksamhet och koncentrationsförmåga antingen beroende på grundsjukdomen, behandlingen eller kombination av de båda. Patienterna ska uppmärksammas på att deras förmåga att köra bil eller hantera maskiner kan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

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

Frekvenserna är tagna från litteratur och spontanrapporter. Frekvenserna definieras 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).

Hjärtat	Vanliga	Takykardi, palpitationer.
	Sällsynta	QT-förlängning.
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, agranulocytos.
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, akatisi, hyperkinesi, hypokinesi, extrapyramidala symtom (se avsnitt 4.4).
	Vanliga	Tremor, dystoni, hypertoni, yrsel, huvudvärk, parestesier.
	Mindre vanliga	Tardiv dyskinesi, hyperreflexi, dyskinesi, parkinsonism, synkopé, ataxi, talsvårigheter, hypotoni, konvulsion, migrän.
	Mycket sällsynta	Malignt neuroleptikasyndrom.
Ögon	Vanliga	Ackommodationsstörningar, synstörningar.
	Mindre vanliga	Okulogyration, mydriasis.
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo.
	Mindre vanliga	Hyperakusi, tinnitus.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Nästäppa, dyspné.
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet.
	Vanliga	Salivhypersekretion, konstipation, kräkningar, dyspepsi, diarré.

	Mindre vanliga	Magsmärtor, illamående, flatulens
	Sällsynta	Dysfagi* (se avsnitt 4.4).
Njurar och urinvägar	Vanliga	Miktionsstörningar, urinretention, polyuri.
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hyperhidros, pruritus.
	Mindre vanliga	Rash, fotosensibilisering, pigmenteringsstörningar, seborré, dermatit, purpura.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi.
	Mindre vanliga	Muskelrigiditet, trismus, torticollis.
Endokrina systemet	Sällsynta	Hyperprolaktinemi.
Metabolism och nutrition	Vanliga	Ökad aptit, ökad vikt.
	Mindre vanliga	Minskad aptit, minskad vikt.
	Sällsynta	Hyperglykemi, försämrad glukostolerans, hyperlipidemi.
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypotension, värmevallningar.
	Mycket sällsynta	Venös trombo-embolisk sjukdom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, trötthet, allmän sjukdomskänsla, smärta.
	Mindre vanliga	Törst, hypotermi, pyrexia.
Immunsystemet	Sällsynta	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaktion.
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Abnormalt leverfunktionstest.
	Mycket sällsynta	Kolestatisk hepatit, gulsot.
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Utebliven ejakulation, erektil dysfunktion, orgasmstörningar hos kvinnor, vulvovaginal torrhet.
	Sällsynta	Gynekomasti, galaktorré, amenorré, priapism.
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Insomnia, depression, ångest, nervositet, abnormala drömmar, agitation, minskad libido.
	Mindre vanliga	Apati, mardrömmar, ökad libido, konfusionstillstånd.

**Dysfagi kan inträffa sekundärt till extrapyramidala symtom, sialorré, sedation och malignt neuroleptikasyndrom och kan leda till livshotande komplikationer såsom aspirationspneumoni och kvävning.*

Behandling med zuklopentixol kan ge upphov till förlängning av QT-intervallet. Fall av plötslig död som kan ha kardiell orsak (se avsnitt 4.4) har rapporterats vid behandling med zuklopentixol. I likhet med andra neuroleptika har sällsynta fall av QT-förlängning, Torsades de Pointes, hjärtstillestånd, ventrikulära arytmier – ventrikelflimmer och ventrikeltakykardi rapporterats.

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

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Somnolens, koma, extrapyramidala symtom, kramper, chock, hyper- eller hypotermi. Förlängd QT-tid och fall av allvarliga arytmier med dödlig utgång har beskrivits vid överdosering av zuklopentixol.

Behandling

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

Toxicitet

25 mg till 1½-åring, 150 mg till 19-åring och 200–500 mg till vuxen gav måttlig intoxikation. Den högsta dygnsdos som givits i kliniska prövningar var 450 mg.

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. Möjligen kan 5-hydroxytryptaminblockad 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.

Zuklopentixol är ett potent neuroleptikum i beteendetester för neuroleptika (dopaminreceptorblockerande) aktivitet. Det föreligger korrelation mellan *in vivo* testmodeller, affinitet för dopamin D₂-bindningsställen *in vitro* och perorala antipsykotiska 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.

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

Zuklopentixol ger en oftast övergående dosberoende sedation, vilket ibland är fördelaktigt i den akuta behandlingen av sjukdomen. Tolerans mot den ospecifika sedativa effekten utvecklas snabbt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal serumkoncentration nås ca 4 timmar efter peroral administration. Intag tillsammans med föda ökar $C_{\max}$ med ca 20 % och AUC med ca 26 %. Denna ökning antas ej vara av klinisk betydelse. Biotillgängligheten är ca 44 %.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d)_{beta} är ca 20 l/kg. Plasmaproteinbindningen är omkring 98–99 %.

Metabolism

Metabolismen av zuklopentixol följer tre huvudsakliga metabolismvägar – sulfoxidering, N-dealkylering av sidokedjan och konjugering med glukuronsyra. Metaboliterna saknar psykofarmakologisk effekt. En *in vivo* undersökning har visat att en del av metabolismen är föremål för genetisk polymorfism för spartein-/debrisoquinoxidering. Långsamma metaboliserare får en förlängd halveringstid, lägre plasmaclearance och högre AUC. Detta bör uppmärksammas vid behandling med zuklopentixol, men dosering ska alltid individualiseras med avseende på terapeutisk effekt och biverkningar.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden ($T_{1/2}$ beta) är ca 20 timmar.

Zuklopentixol utsöndras huvudsakligen med faeces, till viss del (ca 10 %) i urinen. Endast ca 0,1 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen.

Zuklopentixol utsöndras i små mängder med bröstmjölken. I steady state är förhållandet mjölkkoncentration/serumkoncentration ca 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 per os är ungefär 25 nmol/l (CV 56 %). En minimumkoncentration i serum på 7–30 nmol/l (2,8–12 ngram/ml) föreslås som riktmärke för underhållsbehandling för schizofrena patienter med ringa till måttlig svårighetsgrad av sjukdom.

Äldre patienter

De farmakokinetiska parametrarna är huvudsakligen oberoende av patientens ålder.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på tillgängliga data om zuklopentixols elimination är det rimligt att anta att nedsatt njurfunktion inte har någon betydelse för serumnivåerna av modersubstansen.

Nedsatt leverfunktion

Data föreligger ej.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

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 en peri/postnatal studie på råttor resulterade doser om 5 och 15 mg/kg/dag i ökat antal dödfödslar, minskad överlevnad och en försenad utveckling av ungarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylbetadex

Etanol (96 %)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år. Öppnad flaska bör användas inom 6 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna droppflaskor à 20 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9848

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1982-09-03

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-03