

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 tsuklopentiksolidekanaaattilla yksilöllisen tarpeen mukaan. Siirtyminen Cisordinol-Acutard-hoidosta oraaliseen tsuklopentiksolili tai im tsuklopentiksolidekanaaattihoitoon 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 tsuklopentiksolidekanaattiin

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Verenkierrokollapsi, eri syistä johtuva keskushermostolama (esim. alkoholi-, barbituraatti- tai opiaattimyrkytys), tajuttomuustilat, verianomaliat ja feokromosytooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Muiden neuroleptien tapaan tsuklopentiksoliasetaattia (Cisordinol-Acutard) tulisi käyttää varovaisesti potilailla, joilla on elimellinen aivo-oireyhtymä, kouristuksia tai pitkälle edennyt maksasairaus tai sydän- ja verisuonisairaus.

Kuten muutkin psykotrooppiset lääkeaineet tsuklopentiksoliasetaatti saattaa muuttaa insuliinin ja glukoosin 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, tsuklopentiksoliasetaatti saattaa pidentää QT-aikaa. QT-ajan piteneminen saattaa lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Tsuklopentiksoliasetaattia 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 dementiaipotilailla, jotka käyttävät atyyppisiä psykoosilääkkeitä. Tämän lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Tsuklopentiksoliasetaattia 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

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

Tsuklopentiksoliasetaatti 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 tsuklopentiksoliaseatin 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

Tsuklopentiksoliaseattia 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 tsuklopentiksoliaseattihoidon 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

Tsuklopentiksoliaseatti 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 annosriippuvia.

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 elinjärjestelmittäin: 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	Nenäverenungos, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuminen
	Yleiset	Syljenerityksen lisääntyminen
	Melko harvinaiset	Olksentelu. ripuli. pahoinvointi
Ihon ja ihonalainen kudus	Melko harvinaiset	Ihottuma, hikoilun lisääntyminen
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Virtsaaishäiriöt
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; käännyvien 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 tsuklopentiksoliasetaatia on otettu yliannostus yhdessä muiden sydämeen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, on raportoitu EKG-muutoksia, QT-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, sydänpysähdystä ja kammiotymioita.

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 D₁- ja D₂-reseptoreihin, α₁-adrenergisten 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 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 sparteiini/debrisoikiinioksidaation perinnöllisestä polymorfista.

Eliminaatio

Tsuklopentiksolin eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2}$) on noin 20 tuntia ja keskimääräinen systeemipuhdistuma (Cl_s) on noin 0,86 l/min. Tsuklopentiksoli erittyy pääasiassa ulosteeseen, mutta 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 tsuklopentiksolia 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.

Tsuklopentiksoliiin ei liity mutageenisuuden tai karsinogeenisuuden mahdollisuutta.

Rottien onkogeneisuustutkimus 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 onkogeneisuuden riskiä potilaille.

Neuroleptien vesipohjaisten injektionesteiden annon jälkeen on havaittavissa paikallinen lihasvaurio. Neuroleptien vesipohjaiset injektionesteet aiheuttavat vaikeamman lihasvaurion kuin öljypohjaiset tsuklopentiksoliasetaatti ja tsuklopentiksolidekanaoaatti.

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 pakkauskoost

10 x 1 ml värittömässä lasiampullissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

01.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CISORDINOL-ACUTARD 50 mg/ml INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller zuklopentixolacetat 50 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Injektionsvätskan är en klar, gulaktig partikelfri olja.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Initial behandling av akuta psykoser, manier och återfall av kroniska psykoser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna. Doseringen ska anpassas individuellt till patientens tillstånd. Zuklopentixolacetat (Cisordinol-Acutard) administreras genom intramuskulär injektion. Den lokala tolerabiliteten är god. Dosen är normalt 50–150 mg (1–3 ml) intramuskulärt, som kan upprepas vid behov, företrädesvis med ett intervall av 2–3 dagar. I några fall kan en ny injektion behövas redan efter 24–48 timmar efter den första injektionen.

Underhållsbehandling bör fortsättas med peroral zuklopentixol eller zuklopentixoldekanoat intramuskulärt enligt individuellt behov. Övergången från Cisordinol-Acutard till peroral zuklopentixol eller zuklopentixoldekanoat intramuskulärt sker enligt följande anvisningar:

Övergång till peroral zuklopentixol (från Cisordinol-Acutard)

2–3 dagar efter den sista injektionen av Cisordinol-Acutard 100 mg inleds behandlingen med Cisordinol med en peroral dos om 40 mg dagligen.

Övergång till zuklopentixoldekanoat intramuskulärt från Cisordinol-Acutard

Samtidigt med den sista injektionen Cisordinol-Acutard 100 mg ges 200–400 mg Cisordinol Depot intramuskulärt. Cisordinol Depot 200–400 mg intramuskulärt upprepas med ett intervall på 2–4 veckor.

Pediatrisk population

Cisordinol-Acutard rekommenderas inte för barn.

Administreringsätt

Zuklopentixolacetat administreras genom intramuskulär injektion i den övre laterala kvadranten av glutealregionen. Den lokala tolerabiliteten är god. Injektionsvolymen överstigande 2 ml ska fördelas mellan två injektionsställen.

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 opiater), komatösa tillstånd, hematologiska dyskrasier och feokromocytom.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Risk för utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, rigiditet, växlande medvetandegrad, instabila autonoma funktioner) föreligger med varje neuroleptikum. Med effektivare läkemedelssubstanser är risken eventuellt högre.

Behandling: Användningen av neuroleptika avslutas. Symtomatisk behandling och allmänna understödjande åtgärder. Dantrolen och bromokriptin kan vara verksamma. Symtomen kan bestå i mer än 1 vecka efter utsättning av neuroleptikaterapi.

Liksom andra antipsykotiska läkemedel, kan zuklopentixolacetat förlänga QT-tiden. QT-förlängningen kan öka risken för allvarliga rytmrubbningar. Zuklopentixolacetat 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-Acutard och preventiva åtgärder bör insättas.

En 3 gånger ökad risk för cerebrovasculära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar av vissa atypiska neuroleptika 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. Zuklopentixolacetat 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-Acutard är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zuklopentixolacetat 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. Zyklopentixolacetat 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 zyklopentixolacetat 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

Zyklopentixolacetat 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-Acutard) 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, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning

Zyklopentixol återfinnes i bröstmjolk i låga koncentrationer, vilka inte antas påverka barnet när terapeutiska doser används. Dosen som barnet får i sig är mindre än 1 % av den dagliga dosen i relation till moderns vikt. Zyklopentixolacetatbehandling 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/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.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zuklopentixolacetat 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 mestadels dosberoende.

Störningar i centrala och perifera nervsystemet. Extrapyramidala biverkningar kan inträffa. Vid de flesta tillfällen kan dessa biverkningar kontrolleras tillfredsställande med antiparkinsonläkemedel. Rutinmässig profylaktisk användning av antiparkinsonläkemedel rekommenderas inte.

I kliniska prövningar (N = 812) 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
Immunsystemet	Mindre vanliga	Allergisk reaktion
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia, depression, nervositet, abnormala drömmar, hallucinationer
	Mindre vanliga	ökad libido, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Extrapyramidala symtom: ökad muskeltonus, tremor, hypokinesi, dystoni, hyperkinesi, svindel, nedsatt koncentrationsförmåga
	Vanliga	Amnesi
	Mindre vanliga	Tardiv dyskinesi, huvudvärk, yrsel, konvulsion
Ögon	Mycket vanliga	Akommodationsstörningar
Hjärtat	Vanliga	Takykardi
Blodkärl	Mindre vanliga	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Nästäppa, dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet
	Vanliga	Salivhypersekretion
	Mindre vanliga	Kräkningar, diarré, illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag, ökad svettning
Njuror och urinvägar	Vanliga	Miktionsstörningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Laktation utanför postpartumperioden
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni

Biverkningar som rapporterats efter lansering:
Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats.

Liksom med andra antipsykotika har följande sällsynta biverkningar rapporterats också med zuklopentixolacetat: 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 zuklopentixolacetat tillsammans med andra läkemedel som påverkar hjärtfunktionen har EKG-förändringar, QT-förlängning, torsades de pointes, hjärtstillestånd och kammararytmier rapporterats.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp

Neuroleptika – tioxantenderivat.

ATC-kod: N05AF05

Verkningsmekanism

Zuklopentixol är ett neuroleptikum i tioxantengruppen. Den antipsykotiska effekten av neuroleptika är relaterad till dopaminreceptorblockad. Möjligen kan 5-hydroxitryptaminblockad bidra. *In vitro* har zuklopentixol en hög affinitet för både dopamin D₁- och D₂-receptorer, α_1 -adrenoreceptorer och 5-HT₂-receptorer, men ingen affinitet för kolinerga muskarinreceptorer. Det har en svag histamin (H₁)-receptoraffinitet och ingen α_2 -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 kan zuklopentixol öka serumprolaktinnivån.

Klinisk effekt och säkerhet

Farmakologiska studier har visat en tydlig effekt 4 timmar efter parenteral administrering av oljebaserat zuklopentixolacetat. En något tydligare effekt rapporterades under dag 1–3 efter injektionen. Under de följande dagarna minskade effekten snabbt.

En enkel injektion av zuklopentixolacetat ger en uttalad och snabb reducering av psykotiska symtom. Effektdurationen är 2–3 dagar och vanligen är 1 eller 2 injektioner tillräckliga för att patienten kan överföras till peroral eller depotbehandling.

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

Zuklopentixol ger en oftast övergående dosberoende sedation, vilket ibland är fördelaktigt i den akuta fasen av sjukdomen, eftersom det lugnar ner patienten tills den antipsykotiska effekten börjar. Den ospecifika sedativa effekten uppträder direkt efter injektionen och är uttalad efter 2 timmar samt når sitt maximum efter ca 8 timmar. Därefter avklarar effekten och trots upprepade injektioner förblir effekten svag.

Zuklopentixolacetat är nyttigt särskilt vid behandling av psykotiska patienter som är agiterade, rastlösa, fiendliga eller aggressiva.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zuklopentixol har genom förestring med ättiksyra överförts till en mer lipofil substans, zuklopentixolacetat. Injicerat intramuskulärt ger zuklopentixolacetat en långsam diffusion till kroppens vattenfas där den hydrolyseras snabbt och frisätter aktivt zuklopentixol.

Efter en intramuskulär injektion nås den maximala serumkoncentrationen under en period av 24–48 timmar (i genomsnitt 36 timmar). Den genomsnittliga halveringstiden i plasma är ca 32 timmar.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen (V_d) 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 metabolismvägarna är beroende av genetisk polymorfism för spartein-/debrisoquinoxidering.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden ($T_{1/2}$) för zuklopentixol är ca 20 timmar och genomsnittlig systemclearance (Cl_s) är ca 0,86 l/min. 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 bröstmjolk i låga koncentrationer. I steady state är förhållandet mjölkkoncentration/serumkoncentration före dosen ca 0,29.

Linjäritet

Kinetiken är linjär. En 100 mg dos av zuklopentixolacetat ger en maximal serumnivå av zuklopentixol på 102 nmol/l (41 ng/ml). Tre dagar efter injektionen är serumnivåerna ca 1/3 dvs 35 nmol/l (14 ng/ml).

Äldre patienter

De farmakokinetiska parametrarna är huvudsakligen oberoende av patientens ålder.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har inte någon signifikant inverkan på serumnivåerna av modersubstansen.

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 försämrade 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 zuklopentixoldekanoat.

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

Mättade medellängkedjiga triglycerider (= fraktionerad kokosolja).

6.2 Inkompatibiliteter

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

Cisordinol-Acutard får inte blandas med depotformuleringar innehållande sesamolja då detta resulterar i avgörande förändringar av de farmakokinetiska egenskaperna hos preparaten.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara glasampuller i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 1 ml i färglös glasampull.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 VALBY
DANMARK

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9386

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 december 1986

Datum för den senaste förnyelsen: 11 juni 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.03.2022