

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CISORDINOL 2 MG, 10 MG JA 25 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää tsuklopentiksolidihydrokloridia 2,364 mg vastaten 2 mg tsuklopentiksolia.
1 tabletti sisältää tsuklopentiksolidihydrokloridia 11,82 mg vastaten 10 mg tsuklopentiksolia.
1 tabletti sisältää tsuklopentiksolidihydrokloridia 29,55mg vastaten 25 mg tsuklopentiksolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Laktoosimonohydraatti, hydrattu risiiniöljy.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valmisteen kuvaus.

2 mg:n tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanpunainen kalvopäällystetty.
10 mg:n tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, vaalean punaruskea kalvopäällystetty.
25 mg:n tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, punaruskea kalvopäällystetty.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin ja kroonisen skitsofrenian ja muiden psykoosien hoitoon. Manian hoitoon. Sekavuus- ja levottomuustilojen hoitoon seniilidementia- tai arterioskleroosipotilailla. Levottomuustilojen hoitoon oligofreniassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan mukaan. Aloitusannoksen tulee olla matala ja annosta nostetaan asteittain. Ylläpitoannos voidaan antaa myös kerta-annoksena nukkumaan mentäessä.

Akuutti skitsofrenia ja muut akuutit psykoosit. Vaikeat akuutit levottomuustilat. Mania. Annos on yleensä 10-50 mg päivässä. Keskivaikeissa ja vaikeissa tapauksissa aloitusannos 20 mg on sopiva. Tarvittaessa päiväannosta nostetaan 10-20 mg 2-3 päivän välein, kunnes vuorokausiannos on 75 mg tai enemmän. Maksimikerta-annos on 40 mg ja -vuorokausiannos on 150 mg.

Krooninen skitsofrenia ja muut krooniset psykoosit. Ylläpitoannos 20-40 mg vuorokaudessa.

Seniilit levottomuus- ja sekavuustilat. 2-6 mg/vrk (mieluiten annosteltuna illalla). Tarvittaessa annos nostetaan 10-20 mg:aan vuorokaudessa.

Levottomuustilat oligofreniassa. 6-20 mg/vrk, tarvittaessa nostaen annos 25-40 mg:aan vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille tulisi antaa suhteellisen matalia annoksia.

Pediatriset potilaat

Cisordinolia ei suositella käytettäväksi lapsille puuttuvan kliinisen kokemuksen vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Cisordinolia voidaan antaa tavanomaisina annoksina potilaille, joiden munuaistoiminta on alentunut.

Maksan vajaatoiminta

Varovainen annostelu ja seerumipitoisuuden määrittäminen, mikäli mahdollista, on suositeltavaa.

Antotapa

Tabletit niellään veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neuroleptien käyttöön liittyy mahdollisuus malignin neuroleptisyndrooman (kuume, jäykkyys, tajunnan vaihtelut, autonomisen hermoston epävakaumus) 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.

Muiden neuroleptien tapaan tsuklopentiksolia on käytettävä varovaisesti potilailla, joilla on elimellinen aivo-oireyhtymä, kouristuksia tai pitkälle edennyt maksasairaus.

Kuten muutkin psykotrooppiset lääkeaineet tsuklopentiksoli saattaa muuttaa insuliinin ja glukoosin vaikutusta, mistä syystä diabeetikkojen diabeteslääkitystä voidaan joutua tarkistamaan.

Pitkäaikaislääkitystä saavat potilaat, erityisesti suuria annoksia käyttävät, on tutkittava määräajoin huolellisesti ylläpitoannoksen mahdollisen pienentämisen arvioimiseksi.

Kuten muutkin antipsykoottiset lääkkeet, tsuklopentiksoli saattaa pidentää QT-aikaa. QT-ajan piteneminen saattaa lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Tsuklopentiksolia 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-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä dementiapotilailla, jotka käyttävät atyyppisiä psykoosilääkkeitä. Tämän lisääntyneen riskin mekanismeja ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Tsuklopentiksolia 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.

Cisordinolia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Tätä lääkettä ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen periytyvä galaktoosi-intoleranssi, saamelaisten laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

Tabletit sisältävät hydrattua risiiniöljyä. Se voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Cisordinol-tabletti sisältää pienen määrän glyserolia sideaineena: 1,2 mg (2 mg:n tabletti), 1,8 mg (10 mg:n tabletti) ja 2,4 mg (25 mg:n tabletti).

Glyseroli on suurina annoksina haitallista. Se voi aiheuttaa päänsärkyä, vatsavaivoja ja ripulia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Tsuklopentiksoli 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. Tsuklopentiksoli voi vähentää levodopan ja adrenergisten lääkeaineiden vaikutusta. Samanaikainen käyttö metoklopramidin ja piperatsiinin kanssa lisää ekstrapyramidaalisten oireiden riskiä.

Tsuklopentiksoli metaboloituu mm. CYP2D6-entsyymien avulla. Joitakin potilaita hoidetaan tsuklopentiksolin lisäksi myös masennuslääkkeillä, kuten fluoksetiinilla ja paroksetiinilla, jotka inhiboivat voimakkaasti CYP2D6-aktiivisuutta. Yhdistelmähoito voi johtaa odotettua korkeampaan tsuklopentiksolin plasmapitoisuuteen, jolloin haittavaikutusten ja kardiotoksisuuden riski lisääntyy.

Muiden QT-aikaa merkittävästi 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 merkittävästi (esim. sisapridi, litium), tulee välttää.

Elektrolyyttitasojen muutoksia aiheuttavia lääkkeitä, kuten tiatsididiureetteja (hypokalemia), sekä tsuklopentiksolin 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

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

Jos äitejä hoidetaan neurolepteillä raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana, vastasyntyneillä voi ilmetä myrkytysoireita kuten letargiaa, vapinaa ja yliärtyvyyttä ja vastasyntyneen apgar-pisteet saattavat olla alhaiset.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Psykoosilääkkeille (myös Cisordinol) 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.

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 tsuklopentiksolihoiton aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi, mutta erityisesti lapsen neljän (4) ensimmäisen elinviikon aikana seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 5.2).

Hedelmällisyys

Ihmisillä on raportoitu haittavaikutuksina esimerkiksi hyperprolaktinemiaa, galaktorreaa, amenorreaa, erektio- ja ejakulaatiohäiriöitä (ks. kohta 4.8). 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

Tsuklopentiksoli on sedatiivinen lääke.

Psykotrooppista 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

Useimmat haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia. Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vakavuus ovat ilmeisimmät hoidon varhaisessa vaiheessa ja ne pienenevät hoitoa jatkettaessa.

Erityisesti hoidon alussa voi ilmetä ekstrapyramidaalisia reaktioita. Useimmissa tapauksissa näitä haittavaikutuksia voidaan tyydyttävästi hillitä pienentämällä annosta ja/tai parkinsonismilääkkeillä. Parkinsonismilääkkeiden rutiininomaista profylaktista käyttöä ei suositella. Bentsodiatsepiini johdos tai

propranololi voi olla hyödyksi persistentissä akatisiassa. Tardiivi dyskinesiaa voi ilmetä silloin tällöin pitkäaikaislääkitystä saavilla potilailla. Parkinsonismilääkkeet eivät lievitä näitä oireita, vaan saattavat pahentaa niitä. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista suositellaan.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavanlaisia haittavaikutusten esiintymistiheyksiä:

Haittavaikutukset luokitellaan MedDRA:n elinjärjestelmittäin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDra:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistaajuus	MedDRA:n suosittelema termi
Veri ja imukudos	Harvinaiset	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Allerginen reaktio, yliherkkyys
	Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Melko harvinaiset	Hyperprolaktinemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahaluttomuus
	Melko harvinaiset	Ruokahalun lisääntyminen
	Harvinaiset	Hyperglykemia, alentunut glukoositoleranssi, hyperlipidemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleiset	Unettomuus, masennus
	Yleiset	Ahdistuneisuus, agitaatio, levottomuus, unenhortaisuus, apatia, epänormaalit unet, libidon heikkeneminen, aistiharhat, sekavuus
	Melko harvinaiset	Libidon lisääntyminen, melankolia, orgasmivaikeus, painajaiset
Hermosto	Hyvin yleiset	Ekstrapyramidaaliset oireet: vapina, lisääntynyt lihask jänteys, akatisia, hyperkinesia, parkinsonismi, uneliaisuus, keskittymiskyvyttömyys, huimaus
	Yleiset	Hypokinesia, dystonia, päänsärky, poikkeava kävely, muistin menetys
	Melko harvinaiset	Kouristukset, puhehäiriöt, akuutti dyskinesia, ataksia, parestesia, hypotonia, tardiivi dyskinesia
	Harvinaiset	Hyperrefleksia, migreeni, maligni neuroleptisyndrooma
Silmät	Yleiset	Akkommodaatiohäiriöt, näön heikentyminen
	Melko harvinaiset	Mydriaasi, silmien veto-oireet (oculogyraatio)
Sydän	Yleiset	Takykardia, palpitaatio
	Harvinaiset	Pidentynyt QT-aika
Verisuonisto	Yleiset	Ortostaattinen hypotensio, hypotensio
	Melko harvinaiset	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Nenän tukkoisuus, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuminen
	Yleiset	Syljenerityksen lisääntyminen, ummetus, oksentelu, ripuli, pahoinvointi
	Melko harvinaiset	Vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat, suolen laajentuminen
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Epänormaali maksan toimintakoe
	Harvinaiset	Keltaisuus, kolestaattinen maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleiset	Hikoilun lisääntyminen, valoherkkyysreaktio, seborrea, kutina, ihonhäiriöt
	Melko harvinaiset	Ihottuma, dermatiitti

	Harvinaiset	Pigmentaatiohäiriö, purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Myalgia, lihasjäykkyys, leukalukko, torticollis
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Virtsanpidätyskyvyttömyys/virtsauampi, polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Kuukautishäiriöt, ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt
	Melko harvinaiset	Synnytyksen liittymätön maidon erityisrinnoista ja emättimen kuivuminen (naiset), gynekomastia (miehet)
	Harvinaiset	Amenorrea, priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Voimattomuus
	Yleiset	Huonovointisuus, kipu
	Melko harvinaiset	Jano, uupumus, kuume
Tutkimukset	Yleiset	Painon nousu, painon lasku

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut:

Ohimeneviä lieviä muutoksia maksan toimintakokeissa on raportoitu harvoin. Yksittäisiä tsuklopentiksoliin liittyviä maksatulehdus- tai keltaisuustapauksia on raportoitu.

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, myös tsuklopentiksolin on raportoitu aiheuttaneen seuraavia harvinaisia haittavaikutuksia: QT-ajan pidentyminen; kammioarytmia - kammiovärinä, kammiotakykardia; kääntyvien kärkien takykardia; sydänpysähdys; ja selittämätön äkkikuolema (ks. kohta 4.4).

Tsuklopentiksolin käytön äkillinen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa lopetukseen liittyviä oireita. Yleisimmät oireet ovat pahoinvointi, oksentelu, anoreksia, ripuli, rinorea, hikoilu, myalgia, parestesiat, unettomuus, levottomuus, ahdistuneisuus ja agitaatio. Potilaat saattavat myös kokea heitehuimausta, kylmiä ja kuumia aaltoja, sekä vapinaa. Oireet alkavat yleensä 1-4 päivän kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen ja häviävät 7-14 päivän kuluessa.

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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

Oireet: Uneliaisuus, kooma, ekstrapyramidaalioireet, kouristukset, sokki ja hyper- tai hypotermia.

Kun tsuklopentiksolia on otettu yliannostus yhdessä muiden sydämen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, on raportoitu EKG-muutoksia, QT-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, sydänpysähdystä ja kammioarytmioita.

Kliinisissä tutkimuksissa suurin suun kautta otettu tsuklopentiksoliannos oli 450 mg:aa vuorokaudessa.

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- 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.

Liikuntaelinten aktiivisuuden väheneminen ja alkoholilla tai barbituraateilla aikaansaadun unen keston pidentyminen osoittavat tsuklopentiksolin sedatiivisen vaikutuksen.

Useimpien muiden neuroleptien tavoin tsuklopentiksoli nostaa seerumin prolaktiinitasoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisessä käytössä tsuklopentiksoli on tarkoitettu akuuttien ja kroonisten psykoosien hoitoon sekä älyllisesti kehitysvammaisille, joilla on hyperaktiivinen ja häiritsevä käytös sekä seniilidementaapotilaille, joilla on paranoidisia ajatuksia ja käyttäytymisen häiriöitä.

Skitsofrenian pääoireiden (esim. hallusinaatioiden, aistiharhojen ja ajatushäiriöiden) merkittävän vähenemisen tai loppumisen lisäksi tsuklopentiksolilla on merkittävä vähentävä vaikutus vihamielisyyteen, epäluuloisuuteen, agitaatioon ja aggressiivisuuteen.

Tsuklopentiksoli aiheuttaa ohimenevää annosriippuvaista sedaatiota. Sedaatio lääkityksen alussa on usein hyödyksi sairauden akuutissa vaiheessa. Toleranssi epäspesifiseen sedaatioon kehittyy nopeasti.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Annostelu suun kautta johtaa maksimipitoisuuteen seerumissa 4 tunnissa. Ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta tsuklopentiksolin imeytymiseen. Oraalinen biologinen hyväksikäytettävyys on noin 44 %.

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.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2B}$) on noin 20 tuntia ja keskimääräinen systeemipuhdistuma (Cl_s) on noin 0,86 l/min.

Tsuklopentiksoli erittyy pääasiassa ulosteeseen, mutta jossain määrin myös virtsaan. Vain noin 0,1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan, mikä tarkoittaa, että lääke kuormittaa munuaisia vähäpätöisessä määrin.

Tsuklopentiksoli erittyy pienessä määrin äidinmaitoon (ks. kohta 4.6). Oraalisen tsuklopentiksolin tai tsuklopentiksolidekanoaatin (Cisordinol Depot) vakaan tilan pitoisuuksien suhde äidinmaito/äidin serumi on noin 0,29.

Lineaarisuus

Kinetiikka on lineaarinen. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan noin 3–5 päivässä. 20 mg tsuklopentiksolia kerran päivässä vastaava keskimääräinen vakaan tilan minimipitoisuus seerumissa on noin 25 nmol/l.

lääkkeät

Farmakokineettiset parametrit ovat suureksi osaksi riippumattomia potilaan iästä.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Ylläolevien eliminaation ominaispiirteiden perusteella on järkeenkäypää olettaa että todennäköisesti munuaistoiminnan heikentymisellä ei ole paljon vaikutusta tsuklopentiksolin seerumipitoisuuksiin.

Heikentynyt maksan toiminta

Tietoja ei ole käytettävissä.

Polymorfismi

In vivo -tutkimus on osoittanut, että osa lääkeaineen metaboliareitistä on riippuvainen CYP2D6-entsyymin aktiivisuudessa esiintyvistä perinnöllisistä polymorfiasta.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Lievän ja keskivaikean skitsofrenian ylläpitohoidossa suositeltu tsuklopentiksolin minimipitoisuus (juuri ennen lääkkeen antoa mitattuna) seerumissa on 2,8–12 ng/ml (7–30 nmol/l).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Tsuklopentiksolilla on alhainen akuutti toksisuus.

Krooninen toksisuus

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei ole tullut ilmi mitään huolestuttavaa liittyen tsuklopentiksolin terapeuttiseen käyttöön.

Lisääntymistoksisuus

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 löydöksen kliininen merkitys on epäselvää. On mahdollista, että poikasiin kohdistuvat vaikutukset johtuivat tsuklopentiksolille altistuneiden emojen laiminlyönnistä.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Tsuklopentiksololi ei ole mutageeninen eikä karsinogeeninen.

Rottien onkogeenisuustutkimus 30 mg/kg päiväannoksella (maksimiannos) kahden vuoden ajan johti lievään ei-tilastolliseen maitorauhasen syöpätapausten, haiman saarekesolujen kasvainten ja -syöpien sekä kilpirauhasen syöpätapausten kasvuun. Näiden kasvainten lievä lisääntyminen on tavallinen löytö D₂-antagonisteille, jotka lisäävät prolaktiinin eritystä rotilla. Fysiologiset erot rottien ja ihmisten välillä tekevät näiden löytöjen kliinisen merkityksen epäselväksi, mutta niiden ei odoteta ennustavan onkogeenisuuden riskiä potilaille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Perunatärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Kopovidoni

Glyseroli 85%

Talkki

Hydrattu risiiniöljy

Magnesiumstearaatti.

Päällyste:

Hypromelloosi 5

Makrogoli 6000.

Väriaineet: Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Jokaiseen pakkaukseen on merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.

6.4 Säilytys

2 mg: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10 mg ja 25 mg: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

100 tablettia HDPE-purkissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Erillisiä käsittelyohjeita ei ole.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 VALBY
TANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg:	8736
10 mg:	8737
25 mg:	8738

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9 toukokuuta 1984
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15 elokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.1.2014