

Cisordinol-Acutard®

R F

H. Lundbeck AB

Injektionsvätska, lösning 50 mg/ml
(Klar gul olja)

Neuroleptikum med förlängd effekt.

Aktiv substans:

Zuklopentixol

ATC-kod:

N05AF05

Läkemedel från H. Lundbeck AB omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-03-10

Indikationer

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Cirkulationskollaps.
- Nedsatt CNS funktion (t.ex. intoxikation med alkohol, barbiturat er eller opioider).
- Komatösa tillstånd.
- Hematologiska dyskrasier.
- Feokromocytom.

Dosering

Vuxna

Doseringen ska anpassas individuellt till patientens tillstånd.

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. Zuklopentixolacetat är inte avsedd för långtidsbehandling och behandlingen skall inte överskrida 2 veckor. Den kumulerade dosen vid ett tillfälle skall inte överskrida 400 mg och högst 4 injektioner kan ges. Underhållsbehandling fortsättes med peroral zuklopentixol eller zuklopentixoldekanoat intramuskulärt enligt följande anvisningar.

1. Övergång till peroral zuklopentixol

2-3 dagar efter den sista injektionen zuklopentixol-acetat skall en patient som har behandlats med 100 mg zuklopentixol- acetat inleda med en peroral dos av ca 40 mg dagligen, helst i uppdelade doser. Om nödvändigt kan dosen ytterligare ökas med 10-20 mg varannan, var tredje dag upp till 75 mg/dygn eller mer.

2. Övergång till zuklopentixoldekanoat.

Samtidigt med den sista injektionen zuklopentixolacetat (100 mg), ges 200-400 mg (1-2 ml) zuklopentixoldekanoat intramuskulärt och upprepas varannan vecka. Högre doser eller kortare intervaller kan vara nödvändiga. Zuklopentixol acetat och zuklopentixoldekanoat kan blandas i en spruta och ges som en injektion.

Efterföljande doser av zuklopentixoldekanoat och intervallen mellan injektionerna skall anpassas till patientens svar.

Äldre patienter

Det kan vara nödvändigt med reducerad dos till äldre patienter. Maximal dos per injektion är 100 mg.

Nedsatt njurfunktion

Zuklopentixolacetat kan ges i normal dosering till patienter med reducerad 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

Patienter med nedsatt leverfunktion skall ges halva den rekommenderade dosen och serumkoncentrationsbestämning rekommenderas.

Barn

Rekommenderas ej beroende på avsaknad av klinisk dokumentation.

Administrationssätt

Zuklopentixolacetat administreras genom intramuskulär injektion i den övre yttre kvadranten av gluteal regionen. Den lokala tolerabiliteten är god.

Varningar och försiktighet

I likhet med andra neuroleptika skall zuklopentixolacetat användas med försiktighet till patienter med organiskt hjärnsyndrom, tillstånd med ökad krampbenägenhet och uttalad leversjukdom. Patienter i långtidsbehandling, speciellt med höga doser skall följas noggrant och regelbundet bedömas beträffande sänkning av underhållsdos.

Risk för utveckling av malignt neuroleptika syndrom (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 neuroleptikaterapi och ännu längre vid depotbehandling med preparaten.

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.

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 förvärvade 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 mycket sällsynt (<1/10 000 patienter) under uppföljning efter marknadsföringsgodkännandet. Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg 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.

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 förlångsammare 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 adrenergiskt 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. Samtidig

behandling med läkemedel som kan höja koncentrationen av zuklopentixol i blodet bör också beaktas i detta avseende.

Graviditet

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive zuklopentixolacetat) 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.

Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet.

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

Amning

Zuklopentixol återfinnes i bröstmjolk 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. 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.

Trafik

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

Biverkningar

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

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 antiparkinson-läkemedel 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.

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).

Tabell 1 Frekvenser av biverkningar		
Organsystem	Frekvens	Biverkningar
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.
	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	Akommodationsstörningar. synstörningar.

	Mindre vanliga	Okulogyration, mydriasis.
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo.
	Mindre vanliga	Hyperakusi, tinnitus.
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Vanliga	Nästäppa, dyspné.
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Munntorrhet.
	Vanliga	Salivhypersekretion, konstipation, kräkningar, dyspepsi, diarré.
	Mindre vanliga	Magsmärtor, illamående, flatulens.
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, reaktion vid injektionsstället, hypotermi, pyrexia.
Immunsystemet	Sällsynta	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaktion.
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Abnormalt leverfunktionstest.
	Mindre sällsynta	Kolestatisk hepatit, gulsot.
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom
	Mindre vanliga	Utebliven ejakulation, erektil dysfunktion, orgasmstörningar hos kvinnor, vulvovaginal torrhet.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Gynekomasti, galaktorré, amenorré, priapism.
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia, depression, ågest, nervositet, abnormala drömmar, agitation, minskad libido.
	Mindre vanliga	Apati, mardrömmar, ökad libido, konfusionstillstånd.

Behandling med zuklopentixol kan ge upphov till förlängning av QT-intervallet. Fall av plötslig död som kan ha kardiell orsak 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 utsättningsymtom. 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

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Genom administrationssätet är sannolikheten för avsiktlig överdosering ringa. För andra beredningar av zuklopentixol ses följande bild:

Symtom

Somnolens, koma, extrapyramidala symptom, 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 skall insättas. Adrenalin skall inte ges då ytterligare blodtryckssänkning kan uppstå. Kramper kan behandlas med diazepam och extrapyramidala symptom 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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Zuklopentixolacetat 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, alfa₁-adrenoreceptorer och 5-HT₂-receptorer men ingen affinitet för kolinerga muskarinreceptorer. Det har en svag histamin (H₁)-receptor affinitet och ingen alfa₂-adrenoreceptor-blockerande 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.

Farmakologiska studier har visat en uttalad effekt 4 timmar efter en parenteral administration av zuklopentixolacetat i olja. Effekten består 1-3 dagar efter injektionen. Under följande dagar avklingade effekten snabbt.

Klinisk effekt och säkerhet

I klinisk användning är zuklopentixolacetat avsett för den initiala behandlingen av akuta psykosor, manier och återfall av kroniska psykosor.

En enkel injektion av zuklopentixolacetat ger en uttalad och snabb reducering av psykotiska symptom. 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 fientlighet, misstänksamhet, agitation och aggressivitet.

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

Farmakokinetik

Absorption

Zuklopentixol har genom förestring med ättiksyra överförts till en mer lipofil substans, zuklopentixol acetat. Löst i olja och injicerad intramuskulärt ger estern en långsam diffusion från oljefas 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. Den genomsnittliga halveringstiden i plasma avspeglade frisättning från depot är ca 32 timmar.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d)_{beta} är ca 20 l/kg.

Plasmaproteinbindningen är ca 98-99 %.

Metabolism

Metabolismen av zuklopentixol följer tre huvudsakliga metabolismvägar - sulfoxidering, N-dealkylering av sidokedjan och konjugation med glukuronsyra. Metaboliterna saknar psykofarmakologisk effekt.

En *in vivo*-undersökning har visat att en del av metabolismen är föremål för genetisk polymorfism för spartein-/debrisoquin-oxidering. Långsamma metaboliserare får en förlängd halveringstid, lägre plasma clearance och högre AUC. Detta bör uppmärksammas vid behandling med zuklopentixol, men dosering skall alltid individualiseras med avseende på terapeutisk effekt och biverkningar.

Eliminering

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

Zuklopentixolbehandling utsöndras i små mängder med bröstmjölken. I steady state är förhållandet mjölkkoncentration/serumkoncentration ca 0,29.

Linjäritet

Kinetiken är linjär. En 100 mg dos av zuklopentixolacetat ger en genomsnittlig 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

Baserat på tillgängliga data om zuklopentixols eliminationsmönster är det rimligt att anta att nedsatt njurfunktion inte har något inflytande på serumnivåerna av modersubstansen.

Nedsatt leverfunktion

Data föreligger ej.

Prekliniska uppgifter

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 dödfödselar, minskad överlevnad och en försenad utveckling av ungarna.

Innehåll

1 ml innehåller: Zuklopentixolacetat 50 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen.
Fraktionerad kokosolja.

Blandbarhet

Zuklopentixolacetat skall endast blandas med zuklopentixoldekanoat eller cis (Z)-flupentixoldekanoat vilka båda är lösta i kokosolja.

Zuklopentixolacetat skall inte blandas med depotformuleringar innehållande sesamolja då detta resulterar i avgörande förändringar av de farmakokinetiska egenskaperna hos de ingående preparaten.

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år.

Förvara glasampuller i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 50 mg/ml Klar gul olja
10 x 1 milliliter ampull, 732:61, F

