

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisordinol-Acutard 50 mg/ml injectievloeistof

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cisordinol-Acutard 50 mg/ml injectievloeistof: 1 ml bevat 50 mg zuclopendixolacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Injectievloeistof.

Dunvloeibare, heldere, gele olie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Psychosen.

Manieën.

Symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwinding en onrust.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Cisordinol-Acutard dient individueel gedoseerd te worden afhankelijk van het klinisch beeld van de patiënt.

Het doseringsgebied is normaal 50-150 mg (1-3 ml) intramusculair, zonodig herhaald met een interval van 2-3 dagen. In een enkel geval kan een extra injectie, 24-48 uur na de eerste injectie, noodzakelijk zijn.

Cisordinol-Acutard is niet bestemd voor langdurig gebruik en de duur van de behandeling mag niet meer dan 2 weken zijn. De maximaal geaccumuleerde dosis tijdens een behandeling mag niet meer dan 400 mg zijn en het aantal injecties mag niet meer dan vier zijn.

Voor de onderhoudstherapie dient men de medicatie te continueren met oraal zuclopendixol of zuclopendixoldecanoat i.m. volgens de volgende richtlijnen:

1. Veranderen naar oraal zuclopendixol

Een patiënt, die behandeld is met 100 mg Cisordinol-Acutard, moet 2 tot 3 dagen na de laatste injectie met Cisordinol-Acutard beginnen met een orale dosering van ongeveer 40 mg dagelijks, zo mogelijk in een verdeelde dosering. Zonodig kan de dosering verder verhoogd worden met 10-20 mg elke 2 tot 3 dagen tot 75 mg of meer.

2. Veranderen naar zuclopendixoldecanoat

Tegelijk met de (laatste) injectie van Cisordinol-Acutard (100 mg), moet Cisordinol Depot 200 mg/ml intramusculair worden toegediend in een dosis van 200-400 mg (1-2 ml) en elke tweede week herhaald worden. Hogere doseringen of kortere intervallen kunnen nodig zijn.

Cisordinol-Acutard en Cisordinol Depot kunnen worden gemengd in een spuit en als één injectie (co-injectie) gegeven worden.

De volgende doseringen van Cisordinol Depot en het interval tussen injecties moeten aangepast worden aan het klinisch beeld van de patiënt.

Oudere patiënten

Het kan nodig zijn de doseringen te reduceren bij de ouderen. De maximale dosering per injectie is 100 mg.

Pediatrische patiënten

Wegens gebrek aan klinische ervaring mag Cisordinol-Acutard bij kinderen niet gebruikt worden.

Verminderde nierfunctie

Cisordinol-Acutard kan in de gebruikelijke dosering gegeven worden aan patiënten met afgenomen nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een gecompromitteerde leverfunctie dienen de halve aanbevolen dosis te krijgen en een bepaling van het serumniveau wordt aanbevolen.

Wijze van toediening

Cisordinol-Acutard wordt per intramusculaire injectie toegediend in het bovenste buitenkwadrant van het gluteale gebied. Injectievolumes boven de 2 ml moeten verdeeld worden over twee injectieplaatsen. De lokale verdraagbaarheid is goed.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Circulatoire collaps, verlaagd bewustzijnsniveau ten gevolge van willekeurig welke oorzaak (bv. intoxicatie met alcohol, barbituraten of opiaten) en coma.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij andere antipsychotica, dient men bedacht te zijn op het optreden van het zogenaamde maligne neurolepticasyndroom, waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit, bewustzijnsveranderingen en een autonome instabiliteit. Het risico is mogelijk groter met meer potente antipsychotica. Patiënten met organisch hersensyndroom, mentale retardatie, en opiaat- of alcoholverslaving zijn oververtegenwoordigd bij de fatale gevallen.

Behandeling: Stoppen van antipsychoticum. Symptomatische behandeling en gebruik van algemene ondersteunende maatregelen. Dantroleen en bromocriptine kunnen nuttig zijn.

Symptomen kunnen langer dan een week aanhouden na het stoppen van het orale antipsychoticum, en nog langer indien geassocieerd met de depot vorm van het geneesmiddel.

Cisordinol-Acutard dient net als andere antipsychotica voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met organisch hersensyndroom, convulsies of een gevorderde leverfunctiestoornis.

Zoals beschreven voor andere psychotrope middelen kan Cisordinol-Acutard de reactie op insuline en glucose beïnvloeden, waardoor aanpassing van de antidiabetes therapie nodig kan zijn.

Patiënten die voor een langere periode behandeld worden, zeker met een hoge dosering, dienen zorgvuldig te worden gevolgd en periodieke geëvalueerd om te zien of de onderhoudsdosering kan worden verlaagd.

Cisordinol-Acutard kan, net als andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van antipsychotica, een QT-interval verlenging veroorzaken. Een aanhoudend verlengd QT-interval kan het risico op ernstige aritmieën vergroten. Derhalve dient Cisordinol-Acutard met voorzichtigheid te worden gebruikt in individuen bevattelijk voor cardiovasculaire aandoeningen (met hypokaliëmie,

hypomagnesiëmie of een genetische predispositie) of met een geschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, bijvoorbeeld QT-interval verlenging, significante bradycardie (<50 hartslagen per minuut), recent acuut myocardinfarct, ongecompenseerd hartfalen of hartritme stoornis. Gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Door de anti- α_1 -adrenerge werking bestaat het risico van orthostatische hypotensie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met parkinsonisme (antipsychotica kunnen de symptomen verergeren) en bij patiënten met epilepsie (antipsychotica kunnen de prikkel drempel verlagen).

Bij langdurige behandeling met antipsychotica (vooral met hoge doses) kan tardieve dyskinesie voorkomen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren na het staken van de behandeling of zelfs nog ontstaan. Het risico van irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met een organische hersenbeschadiging.

Het verdient aanbeveling de patiënten vanaf 3-6 maanden na de start van de therapie periodiek hierop te controleren en tevens de patiënten van te voren over dit risico te informeren.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met mictiestoornissen en prostaathypertrofie; Cisordinol-Acutard kan leiden tot een verhoogde oogboldruk. Langdurige behandeling met fenothiazinen en met hieraan structureel verwante antipsychotica in hoge doses kan leiden tot pigmentaties. Hoewel dit voor Cisordinol-Acutard niet expliciet is aangetoond, verdient een periodiek oogheelkundig onderzoek aanbeveling.

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Cisordinol-Acutard onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Ouderen

Cerebrovasculair

Een ongeveer 3 maal verhoogde kans op cerebrovasculaire bijwerkingen zijn gezien in placebo-gecontroleerde klinische studies in de dementiepopulatie voor sommige atypische antipsychotica. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is onbekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Cisordinol-Acutard dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie

Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking met ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend.

Cisordinol-Acutard is niet goedgekeurd voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Antipsychotica versterken de dempende werking van o.a. alcohol, opioïden, antihistaminica, barbituraten en benzodiazepinen. Alcoholgebruik moet dus worden ontraden. Van de interactie met opioïden en met benzodiazepinen kan eventueel therapeutisch gebruik worden gemaakt.

Bij gelijktijdig gebruik van stoffen met een anticholinerge werking kunnen de symptomen van tardieve dyskinesie verergeren. Bovendien worden de anticholinerge bijwerkingen versterkt. Het

gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica verhoogt het risico van het ontstaan van tardieve dyskinesie.

Verwacht kan worden dat antipsychotica de werking van dopamine-agonisten en levodopa blokkeren.

Gelijktijdig gebruik van antipsychotica en lithium vergroot het risico op neurotoxiciteit.

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide en piperazine vergroot het risico op extrapiramidale stoornissen.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica remmen elkaars metabolisme.

Gezien zuclopenthixol gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, kan het gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die dit enzym remmen leiden tot een verminderde klaring van zuclopenthixol.

Een verlenging van het QT-interval gerelateerd aan het gebruik van antipsychotica kan verergeren door co-administratie van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant verlengen. Co-administratie van dergelijke geneesmiddelen dient te worden voorkomen. Relevante geneesmiddelklassen zijn:

- klasse Ia en klasse III anti-aritmica (bv. kinidine, amiodarone, sotalol en dofetilide)
- sommige antipsychotica (bv. thioridazine)
- sommige macroliden (bv. erythromycine)
- sommige antihistaminica (bv. terfenadine en astemizol)
- sommige chinolonen (bv. gatifloxacin en moxifloxacin)

Bovenstaande lijst is niet volledig en het gebruik van andere afzonderlijke geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant verlengen (bv. cisapride en lithium), dient te worden vermeden.

Cisordinol-Acutard dient voorzichtig gebruikt te worden in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een verstoring in de elektrolytenhuishouding kunnen veroorzaken, zoals thiazidediuretica (hypokaliëmie), en geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van Cisordinol-Acutard kunnen verhogen omdat ze het risico op QT-interval verlenging en maligne aritmieën kunnen vergroten (zie rubriek 4.4).

De anti- α_1 -adrenerge werking kan een versterking geven van het bloeddrukverlagende effect van fenoxylamine, labetalol en andere α -blokkerende sympatholytica, alsmede van methyldopa, reserpine en andere centraalwerkende antihypertensiva.

Daarentegen wordt het bloeddrukverlagende effect van guanethidine en gelijksoortig werkende geneesmiddelen geblokkeerd.

Antacida verminderen de orale opname van de antipsychotica.

Middelen die verhoging van de leverenzymactiviteit induceren (barbituraten, fenytoïne en carbamazepine) versnellen de afbraak van antipsychotica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van zuclopenthixol tijdens de zwangerschap zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder zuclopenthixol), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zuclopendixol dient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Zuclopendixol wordt in zeer geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. De relatieve kinddosis bedraagt rond 1,0 %. Effecten van het gebruik van therapeutische doses van zuclopendixol op de zuigeling zijn niet uit te sluiten.

Bij een besluit over het handhaven/stoppen van borstvoeding tijdens gebruik van zuclopendixol, dienen de voordelen van borstvoeding afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

Bij de mens zijn bijwerkingen gemeld zoals hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe, erectiele disfunctie en falende zaadlozing (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen een negatieve invloed hebben op het seksueel functioneren en de vruchtbaarheid bij vrouwen en mannen. De effecten zijn reversibel na staken van de medicatie.

In dierstudies is een effect op fertiliteit gezien (zie rubriek 5.3).

Indien klinisch significante hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe of seksuele disfuncties optreden, dient een verlaging van de dosering (indien mogelijk) of het staken van de medicatie te worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cisordinol-Acutard is een sedatief geneesmiddel. Bij patiënten die een psychoactief geneesmiddel krijgen voorgeschreven kan een mate van verstoring van de algemene aandacht en concentratie worden verwacht. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en vermogen machines te gebruiken wordt beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn grotendeels dosisafhankelijk. De frequentie en ernst zijn het hoogst in de vroege fase van de behandeling en nemen af tijdens het vervolg van de behandeling.

Bewegingsstoornissen kunnen voorkomen, voornamelijk tijdens de vroege fase van behandeling. In de meeste gevallen kunnen deze bijwerkingen onder controle worden gebracht door een verlaging van de dosis en/of met antiparkinsonmiddelen. Routinematig profylactisch gebruik van antiparkinsonmiddelen wordt afgeraden. Bij aanhoudende akathisie kan een benzodiazepine of propranolol nuttig zijn.

Tardieve dyskinesie kan incidenteel voorkomen bij patiënten die langdurig met Cisordinol-Acutard worden behandeld. Antiparkinsonmiddelen verlichten deze symptomen niet en kunnen ze verergeren. Een verlaging van de dosis of, indien mogelijk, het stoppen van de therapie wordt aanbevolen.

In de tabel hieronder wordt de volgende conventie gebruikt:

MedDRA Orgaan systeem / gewenste term: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1,000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$); zeer zelden ($<1/10,000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De volgende frequenties zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken (N=812):

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, agranulocytose
	Niet bekend	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Zelden	Anafylactische reactie

Endocriene aandoeningen	Zelden	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Gestimuleerde eetlust, gewicht verhoogd
	Soms	Verminderde eetlust, gewicht verlaagd
	Zelden	Hyperglycemie, glucosetolerantie aangetast, hyperlipidemie
Psychische stoornissen	Vaak	Angst, zenuwachtigheid, agitatie, depressie, apathie, insomnia, hallucinatie, abnormale dromen, verminderd libido
	Soms	Verhoogd libido, nachtmerrie, verwarde toestand
	Niet bekend	Dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hypertonie, hyperkinesie, hypokinesie, tremor, dystonie, somnolentie, akathisia, duizeligheid
	Vaak	Stoornis van aandacht, hoofdpijn, paresthesie, amnesie, loop abnormaal
	Soms	Convulsie, tardieve dyskinesie, spraakstoornis, dyskinesie, ataxie, syncope, hyperreflexie, hypotonie, migraine, parkinsonisme
	Zeer zelden	Neuroleptisch maligne syndroom (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen	Vaak	Accommodatieafwijking, gezichtsvermogen afwijkend
	Soms	Oculogyratie, mydriasis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo
	Soms	Hyperacusis, tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie, hartkloppingen
	Zelden	Elektrocardiogram QT verlengd*
Bloedvataandoeningen	Soms	Orthostatische hypotensie, hypotensie, opvlieger
	Zeer zelden	Veneuze trombo-embolie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Neusverstopping, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond
	Vaak	Speekselhypersecretie, constipatie, braken, diarree, dyspepsie
	Soms	Abdominale pijn, nausea, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfunctietests abnormaal
	Zeer zelden	Cholestatische hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrose, pruritus
	Soms	Rash, fotosensitiviteitsreactie, pigmentatiestoornis, seborrhea, dermatitis, purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
	Soms	Spierrigiditeit, trismus, torticollis
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urinelozingsaandoening, urineretentie, polyurie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Niet bekend	Neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Falende zaadlozing, erectiele disfunctie, vulvovaginale droogheid, orgasmestoornis bij de vrouw, galactorroe
	Zelden	Gynaecomastie, amenorroe, priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie, pijn, malaise, vermoeidheid
	Soms	Dorst, hypothermie, pyrexie, reactie injectieplaats

*Net als voor andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van antipsychotica, is voor Cisordinol-Acutard melding gemaakt van QT-interval verlenging, ventriculaire aritmieën - ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, torsade de pointes en plotselinge onverkleerde dood (zie rubriek 4.4).

[§]Er zijn bij het gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose. Frequentie niet bekend.

Ten gevolge van de anticholinerge werking kunnen de volgende verschijnselen optreden: visusstoornissen (cycloplegie), verhoogde oogboldruk. Ook kan een anticholinerg effect leiden tot centrale effecten, zoals opwinding en delirium; dit laatste komt vooral bij kinderen en bejaarden voor.

Antipsychotica veroorzaken als regel een dosisafhankelijke stijging van de prolactineconcentratie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

De belangrijkste effecten na overdosering met zuclopenthixol zijn depressie van het centraal zenuwstelsel, convulsies, extrapiramidale symptomen, tachycardie, aritmieën, hypotensie en ademhalingsdepressie. Verder kunnen onder andere lethargie, agitatie, ataxie, hyper- of hypothermie, maligne neurolepticum syndroom, miosis en speekselvloed optreden.

Ecg veranderingen, QT-interval verlenging, torsade de pointes, hartstilstand en ventriculaire aritmieën zijn gemeld wanneer een overdosis was ingenomen samen met andere geneesmiddelen die het hart beïnvloeden.

Behandeling

Opnemen op een intensive care afdeling is noodzakelijk. Behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met fysostigmine wordt afgeraden in verband met een mogelijk negatief effect op de ademhaling en circulatie.

Maatregelen ter ondersteuning van het respiratoire- en cardiovasculaire systeem dienen te worden ingesteld. In verband met een mogelijke verdere daling van de bloeddruk dient epinefrine (adrenaline) niet te worden gebruikt. Bloeddrukdaling behandelen door aanvulling van het circulerend volume met plasma of een plasmavervangingsmiddel. Bij onvoldoende effect kan o.a. dopamine worden toegediend.

Bij aritmieën is toediening van natriumbicarbonaat eerste keus. Cardioversie geniet de voorkeur boven anti-aritmica, zoals lidocaïne en fenytoïne. Het gebruik van anti-aritmica is controversieel. Kinidine en procaïnamide zijn gecontra-indiceerd, vanwege hun natriumkanal blokkerende werking. Convulsies kunnen worden behandeld met diazepam, extrapiramidale symptomen met biperideen.

Van geforceerde diurese, hemodialyse of hemoperfusie is weinig effect te verwachten daar deze niet zinvol is bij het grote verdelingsvolume en de hoge eiwitbinding van zuclopenthixol. Voorts zal de behandeling ondersteunend moeten zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychoticum – thioxantheen derivaat
ATC-code: N 05 AF 05

Werkingsmechanisme

Cisordinol-Acutard (zuclopenthixol) is een antipsychoticum uit de thioxantheenreeks met een dosisafhankelijk sederend effect.

Het antipsychotische effect van neuroleptica is gerelateerd aan hun vermogen de dopamine receptoren te blokkeren, echter mogelijk draagt ook de 5-HT (5-hydroxytryptamine) receptor blokkade bij. *In vitro* heeft zuclopenthixol een hoge affiniteit voor zowel de dopamine D₁ en D₂ receptoren, de α₁-adrenoceptoren en de 5-HT₂ receptoren, maar geen affiniteit voor de cholinerge muscarine receptoren. Het heeft een zwakke affiniteit voor de histamine (H₁) receptor en geen blokkerend effect op de α₂-adrenoceptor.

In vivo domineert de affiniteit voor de D₂-bindingsplekken die voor de D₁-receptoren. Zucloperthixol heeft bewezen een potent neurolepticum te zijn in alle studies naar neuroleptische (dopamine receptor antagonist) activiteit. Een correlatie is gevonden tussen de *in vivo* test modellen, de affiniteit voor *in vitro* dopamine D₂-bindingsites en de gemiddelde dagelijkse orale antipsychotische dosis.

Remming van bewegingsactiviteit en verlenging van de alcohol- en barbituraat-geïnduceerde slaaptijd, duidt de sedatieve werking aan van zucloperthixol.

Zoals de meeste andere neuroleptica verhoogd Cisordinol-Acutard de serum prolactineconcentratie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Farmacologische studies toonden 4 uur na een parenterale toediening van zucloperthixolacetaat in olie een duidelijk effect aan. Een iets sterker effect werd gezien één tot drie dagen na de injectie. In de dagen daarna nam het effect snel af.

Een enkele injectie van zucloperthixolacetaat veroorzaakt een duidelijk en snelle afname van psychotische symptomen. Het effect houdt voor 2 tot 3 dagen aan. Eén tot twee injecties zijn normaal gesproken voldoende voordat de patiënt kan worden omgezet op de orale of Depot vorm.

Naast een significante afname of een volledig herstel van de kernsymptomen van schizofrenie zoals hallucinaties, wanen en denkstoornissen, heeft Cisordinol-Acutard ook een effect op bijbehorende symptomen zoals vijandelijkheid, wantrouwigheid, agitatie en agressiviteit.

Cisordinol-Actuurd induceert een tijdelijke dosisafhankelijke sedatie. Dit kan in de acute fase van de ziekte een nuttig bijeffect zijn gezien het de patiënt kalmeert in de periode voordat het antipsychotisch effect tot uiting komt. Het sedatief effect uit zich snel na de injectie, is significant na 2 uur en bereikt zijn maximum 8 uur na toediening. Hierna neemt het sedatief effect af, ongeacht er opnieuw toediening plaatsvindt.

Zucloperthixolacetaat is in het bijzonder geschikt voor de behandeling van psychotische patiënten die geagiteerd, rusteloos, vijandig of agressief zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Door de verestering van zucloperthixol met azijnzuur wordt zucloperthixol omgezet in een meer lipofiele verbinding, zucloperthixolacetaat. Wanneer de ester opgelost is in olie en intramusculair wordt geïnjecteerd, diffundeert de ester nogal langzaam uit de olie naar de lichaamswaterfase, waar het snel wordt gehydrolyseerd en het actieve zucloperthixol vrijkomt.

Na een intramusculaire injectie wordt de maximale serumconcentratie bereikt gedurende een periode van 24-48 uur (gemiddeld 36 uur). De gemiddelde plasma eliminatie halfwaardetijd (die de vrijgifte uit het depot weerspiegelt) is ongeveer 32 uur.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume (V_d)_β bedraagt ongeveer 20 l/kg. Het percentage eiwitbinding is ongeveer 98-99%.

Biotransformatie

Het metabolisme in de lever verloopt via 3 hoofdroutes - sulfoxidatie, zijketen N-dealkylering en glucuronidering. De metabolieten zijn in lagere concentratie aanwezig dan zucloperthixol en zijn farmacologisch inactief.

Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2}$)_β is ongeveer 20 uur en de gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is ongeveer 0,86 l/min.

De excretie vindt voornamelijk plaats door middel van uitscheiding via de faeces, maar ook in enige mate (ongeveer 10%) via de urine. Slechts 0,1% van de toegediende dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden, wat betekent dat de belasting van de nieren verwaarloosbaar is.

Cisordinol-Acutard wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Bij een evenwichtsconcentratie (steady-state) is de pre-inname melk concentratie/serum concentratie verhouding gemiddeld 0,29.

Lineariteit/non lineariteit

De kinetiek is lineair. Het gemiddelde maximale serumniveau van zuclopendixol, overeenkomend met een 100 mg dosis van zuclopendixolacetaat is 102 nmol/l (41 ng/ml). Drie dagen na de injectie is het serumniveau ongeveer een derde van het maximum bv. 35 nmol/l (14 ng/ml)

Oudere patiënten

De farmacokinetische parameters zijn grotendeels onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt.

Verminderde nierfunctie

Op basis van de bovengenoemde eliminatie kenmerken is het aannemelijk dat een verminderde nierfunctie waarschijnlijk weinig invloed zal hebben op de plasmaconcentratie van het geneesmiddel.

Verminderde leverfunctie

Geen gegevens beschikbaar.

Polymorfisme

Een *in vivo* onderzoek heeft aangetoond dat een deel van de stofwisseling afhankelijk is van polymorfisme in de sparteïne/debrisoquine oxidatie (CYP2D6).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute en chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor de mens.

In dierexperimenteel onderzoek naar de reproductietoxiciteit zijn er geen aanwijzingen voor teratogene effecten waargenomen. In een peri/postnatale studie bij ratten werd bij relatief hoge doseringen een stijging van doodgeborenen, verminderde overleving en een vertraagde ontwikkeling van de jongen waargenomen. De klinische betekenis van deze bevindingen is onduidelijk en het is mogelijk dat het effect op de jongen te wijten was aan verwaarlozing door de moederdieren die werden blootgesteld aan doses van zuclopendixol die maternale toxiciteit veroorzaken.

In fertiliteitstudies bij ratten werd een vertraging in de paring waargenomen. Na de paring werd er geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen. In een experiment waarbij zuclopendixol werd toegediend via de voeding, werd verstoord paargedrag en een verminderde conceptiegraad waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Triglyceriden, middelgrote ketenlengte.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Zuclopendixolacetaat mag alleen gemengd worden met zuclopendixoldecanoaat wat ook is opgelost in triglyceriden met middelgrote ketenlengte (Ph. Eur.).

Zuclopendixolacetaat mag niet gemengd worden met depotformuleringen met sesamolie als basis omdat dit zou resulteren in bepaalde veranderingen van de farmacokinetische eigenschappen van de betrokken preparaten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren. De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze ampullen (Type I glas) van 1 en 2 ml.

Cisordinol-Acutard 50 mg/ml is verkrijgbaar in verpakkingen, inhoudende 1 en 10 ampullen à 1 ml, en in verpakkingen inhoudende 10 ampullen à 2 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lundbeck B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Tel. 020-6971901

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cisordinol-Acutard 50 mg/ml injectievloeistof i.m.: in het register ingeschreven onder RVG 14175.

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 oktober 1989

Datum van laatste verlening: 11 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreffende rubriek 6.3 en 6.4: 9 maart 2020.