

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cisordinol Depot, 200 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 200 mg zuklopentiksooldekanoaati.
INN. Zuclopentixolum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

200 mg/ml: Läbipaistev kollakas õlilahus, praktiliselt osakestevaba.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia jt psühhooside säilitusravi, eriti kui sümptomitena esinevad hallutsinatsioonid, meelepetted ja mõtlemishäired koos agiteerituse, rahutuse, vaenulikkuse ja agressiivsusega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Annus ja süstete vaheline intervall määratakse individuaalselt vastavalt patsiendi seisundile, et saavutada maksimaalne psühhootiliste sümptomite pärssimine minimaalsete kõrvaltoimetega.

Zuklopentiksooldekanoaat 200 mg/ml

Säilitusravis on tavaline annus 200...400 mg (1...2 ml) iga 2...4 nädala järel.

Mõned patsiendid võivad vajada suuremaid annuseid või lühemaid manustamisintervalle. Kui on vaja manustada üle 2 ml, siis kasutada selleks kahte erinevat süstekohta.

Üleminekul suukaudselt zuklopentiksoolilt või lihasesse süstitavalt zuklopentiksoolatsetaadilt säilitusravile zuklopentiksooldekanoaadiga, tuleb järgida alltoodud juhiseid.

- 1) *Üleminek suukaudselt zuklopentiksoolilt zuklopentiksooldekanoaadile:*
x mg suukaudset ravimit ööpäevas vastab 8x mg dekanoadile iga 2 nädala järel.
x mg suukaudset ravimit ööpäevas vastab 16x mg dekanoadile iga 4 nädala järel.

Suukaudse zuklopentiksooli manustamist tuleb jätkata 1 nädala jooksul pärast esimest süstet, kuid vähendatud annuses.

- 2) *Üleminek zuklopentiksoolatsetaadilt zuklopentiksooldekanoaadile:*
Samaaegselt (viimase) zuklopentiksoolatsetaadi (100 mg) süstega manustada lihasesse 200...400 mg (1...2 ml) zuklopentiksooldekanoaati (200 mg/ml) ja korrata manustamist iga 2 nädala järel. Vajalik võib olla suuremate annuste või lühemate manustamisintervallide kasutamine.

Zuklopentiksoolatsetaadi ja zuklopentiksooldekanoaadi võib ühte süstlasse kokku segada ja manustada ühe süstena.

Patsientidel, kes viiakse üle teistelt depooravimitelt zuklopentiksooldekanoaadile, peab annuse määramisel lähtuma järgmisest suhtest: 200 mg zuklopentiksooldekanoaati on võrdne 25 mg flufenasiindekanoaadi, 40 mg *cis*(Z)-flupentiksooldekanoaadi või 50 mg haloperidooldekanoaadiga.

Järgnevalt määratakse zuklopentiksooldekanoaadi annused ja manustamisintervall patsiendi individuaalsest ravivastusest lähtuvalt.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide puhul kasutatakse tavaliselt väiksemaid annuseid soovitatava annusevahemiku piirides.

Lapsed

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata Cisordinol Depot'd lastel kasutada.

Neerufunktsiooni häired

Neerufunktsiooni häirega patsientidele võib Cisordinol Depot'd manustada tavalistes annustes.

Maksafunktsiooni häired

Maksafunktsiooni häirete korral on soovitatav väikseim annus ja võimalusel ravimi plasmakontsentratsiooni määramine.

Manustamisviis

Cisordinol Depot'd süstitakse lihasesse tuharapiirkonna ülemises välimises neljandikus. Kui on vaja manustada üle 2 ml, siis kasutada selleks kahte erinevat süstekohta. Lokaalne taluvus on hea.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Tsirkulatoorne kollaps, mistahes põhjusel tekkinud teadvushäired (nt mürgistuse tõttu alkoholi, barbituraatide või opiaatidega), kooma.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neuroleptikumide kasutamisel võib tekkida maligne neuroleptikumisündroom (hüpertermia, lihaskiik, teadvushäired, autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus). Risk on seda suurem, mida tugevatoimelisem on ravim. Patsientidel olemasoleva orgaanilise ajukahjustuse või vaimse arengu peetusega, samuti opiaate ja alkoholi kuritarvitavatel patsientidel on sündroom sagedamini lõppenud surmaga.

Ravi: Neuroleptikumi ärajätmine. Sümptomaatiline ravi ja üldtoetavad meetmed. Võib manustada dantroleeni ja bromokriptiini.

Sümptomid võivad püsida üle nädala pärast suukaudse neuroleptikumi ärajätmist. Depooravimitega seotud sümptomid püsivad mõnevõrra kauem.

Sarnaselt teiste neuroleptikumidega peab zuklopentiksooldekanoaadi kasutamisel ettevaatlik olema orgaanilise ajukahjustuse, krambiseisundite ja raske maksahaiguse korral.

Nagu on kirjeldatud teiste psühhotroopsete ravimite puhul, võib ka zuklopentiksooldekanoaat muuta patsiendi tundlikkust insuliini ja glükoosi suhtes, mistõttu võib diabeetikute puhul vajalik olla antidiabeetilise ravi korrigeerimine.

Pikaajalist (eriti suurtes annustes) ravi saavaid patsiente tuleb regulaarselt jälgida ning võimalusel säilitusannust vähendada.

Sarnaselt teiste antipsühhootikumide rühma kuuluvate ravimitega võib zuklopentiksooldekanoaat põhjustada QT-intervalli pikenemist. Püsiva QT-intervalli pikenemise korral võib suurenda risk maliigsete arütmiate tekkeks. Seetõttu tuleb zuklopentiksooldekanoaati ettevaatusega kasutada vastava eelsoodumusega isikutel (hüpokaleemia, hüpomagneseemia või geneetiline eelsoodumus) ja patsientidel, kellel on anamneesis kardiovaskulaarsed häired, nt QT-intervalli pikenemine, väljendunud bradükardia (<50 lööki minutis), hiljuti esinenud äge müokardiinfarkt, kompenseerimata südamepuudulikkus või südame rütmihäired. Samaaegset ravi teiste antipsühhootikumidega tuleks vältida (vt lõik 4.5).

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikume kasutavatel patsientidel esineb tihti VTE omandatud riskitegureid, tuleb kõik võimalikud VTE riskitegurid välja selgitada zuklopentiksooldekanoatravi alustamise eelselt ning ravi ajal, samuti tuleb tarvitusele võtta VTE ennetavad abinõud.

Antipsühhootikumide, sh zuklopentiksooldekanoaadi kasutamisel on kirjeldatud leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoosi teket.

Pikatoimelisi depoo-antipsühhootikume tuleb ettevaatlikult kasutada kombinatsioonis teiste ravimitega, millel on teadaolev müelosupressiivne toime, sest vajaduse korral ei saa neid kiiresti organismist eemaldada.

Eakad patsiendid

Tserebrovaskulaarsed häired

Randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes dementsusega patsientidel on mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel täheldatud tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete riski ligikaudu 3-kordset suurenemist. Riski suurenemise mehhanism ei ole teada. Riski suurenemist ei saa välistada teiste antipsühhootikumide või teiste patsientide puhul. Zuklopentiksooldekanoaati tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad insuldi riskifaktorid.

Eakad patsiendid on eriti aldid ortostaatilise hüpotensiooni tekkele.

Suremuse tõus dementsusega vanemaealistel patsientidel

Kahest jälgimisuuringust saadud andmed näitavad, et antipsühhootikume saavatel dementsusega eakatel on suremuse risk tõusnud võrreldes ravi mittesaanutega. Riski täpse suuruse hindamiseks on andmed ebapiisavad ning suurenenud riski põhjus ei ole teada.

Zuklopentiksooldekanoaat pole registreeritud dementsusega seotud käitumishäirete raviks.

Parkinsoni tõve korral tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

Ravimi kasutamisel võib tekkida fotosensibilisatsiooni reaktsioon ja seepärast on soovitatav vältida otsesest päikesevalgust.

Ravi lõpetamisel alandage annust järk-järgult.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonid, mille puhul on vajalik ettevaatusabinõude rakendamine

Zuklopentiksooldekanoaat võib tugevdada alkoholi sedatiivset toimet ning barbituraatide jt kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite toimet.

Neuroleptikumid võivad suurendada või vähendada antihüpertensiivsete ravimite toimet; väheneb guanetidiini jt sarnase toimega ravimite vererõhku langetav toime.

Samaaegsel liitiumi manustamisel suureneb neurotoksiline toime.

Tritsüklilised antidepressandid ja neuroleptikumid pärsivad teineteise metabolismi.

Zuklopentiksooldekanoaat võib vähendada levodopa ja adrenomimeetikumide toimet.

Metoklopramiidi ja piperasiini samaaegne kasutamine suurendab ekstrapüramidaalhäirete riski.

Kuna zuklopentiksool metaboliseerub osaliselt CYP2D6 vahendusel, võib seda ensüümi teadaolevalt pärssivate ravimite samaaegne kasutamine viia zuklopentiksooli kliirensi aeglustumiseni.

Samaaegne memantiini kasutamine suurendab antagonistlikku toimet.

Antipsühhootilise raviga seotud QT-intervalli pikenemist võib potentseerida teiste QT-intervalli oluliselt pikendavate ravimite samaaegne manustamine. Selliste ravimite samaaegset manustamist tuleb vältida. Vastavateks ravimirühmadeks on:

- IA ja III klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, amiodaroon, sotalool, dofetiliid)
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasin)
- mõned makroliidid (nt erütromütsiin)
- mõned antihistamiinikumid (nt terfenadiin, astemisool)
- mõned kinoloonantibiootikumid (nt gatifloksatsiin, moksifloksatsiin)

Ülaltoodud loetelu ei ole ammendav ning vältida tuleb ka teisi ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad oluliselt QT-intervalli (nt tsisapriid, liitium).

Samuti tuleb ettevaatusega kasutada ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad elektrolüütide tasakaaluhäireid (nt tiasiiddiureetikumid - hüpokaleemia) ja suurendavad zuklopentiksooldekanoaadi plasmakontsentratsiooni, kuna need võivad suurendada QT-intervalli pikenemise ja maliigsete arütmiate riski (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zuklopentiksooldekanoaati tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab teoreetilise ohu lootele.

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikume (kaasaarvatud zuklopentiksool) saanud vastsündinul on risk kõrvaltoimete tekkeks, sh ekstrapüramidaalreaktsioonid ja/või ärajätu nähud, mis võivad varieeruda raskuse ja kestvuse poolest pärast sünnitust. Teatatud on agiteeritusest, hüpertooniast, hüpotooniast, treemorist, unisusest, respiratoorsest distressist või söömishäiretest. Sellest tulenevalt on vaja vastsündinuid hoolikalt jälgida

Loomadel teostatud uuringud on näidanud reproduktiivsust kahjustavat toimet (vt lõik 5.3).

Imetamine

Kuna zuklopentiksool eritub rinnapiima madalates kontsentratsioonides, ei ole terapeutiliste annuste kasutamisel tõenäoline selle mõju imikule. Lapseni jõuab annus, mis moodustab alla 1% ema annusest (mg/kg baasil). Rinnaga toitmist võib zuklopentiksoolravi ajal jätkata, kuid imikut tuleb jälgida, eriti esimese 4 nädala jooksul pärast sündi.

Fertiilsus

Inimestel on kõrvaltoimetena kirjeldatud hüperprolaktineemiat, galaktorröad, amenorröad, erektsiooni- ja ejakulatsioonihäireid (vt lõik 4.8). Nendel kõrvaltoimetel võib olla negatiivne mõju naiste ja/või meeste seksuaalfunktsioonile ja fertiilsusele.

Kui tekib kliiniliselt oluline hüperprolaktineemia, galaktorröa, amenorröa või seksuaalfunktsiooni häire, tuleb kaaluda annuse vähendamist (kui võimalik) või ravi lõpetamist. Toimed on ravi lõpetamise järgselt pöörduvad.

Zuklopentiksooli manustamine isastele ja emastele rottidele oli seotud veidi hilinenud paaritumisega. Loomkatses, kus zuklopentiksooli manustati toiduga, täheldati paaritumisvõime langust ja väiksemat eostamise määra.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cisordinol Depot on sedatiivse toimega ravim. Patsientidel, kes saavad psühhotropset ravi, võib väheneda tähelepanu- ja keskendumisvõime ning patsiente tuleb hoiatada, et see võib mõjutada nende autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on enamasti annusest sõltuvad. Kõrvaltoimete sagedus ja raskus on enam väljendunud ravi alguses, vähenedes ravi jätkumisel.

Ekstrapüramidaalsed reaktsioonid võivad tekkida eriti esimesel paaril päeval pärast ravimi süstimist ja ravi alguses. Enamikel juhtudel saab kõrvaltoimeid edukalt kontrollida annust vähendades ja/või kasutades parkinsonismivastaseid ravimeid. Parkinsonismivastaste ravimite kasutamist rutiinse profülaktikana ei soovitata. Parkinsonismivastased ravimid ei leevenda tardiivse düskineesia nähtusid, pigem võivad neid tugevdada. Soovitav on annuse vähendamine või võimalusel zuklopentiksoolravi lõpetamine. Püsiva akatiisia korral võib kasutada bensodiasepiini või propranolooli.

Esinemissagedused pärinevad kirjandusest ja spontaansetest raportitest. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere- ja lümfisüsteemi häired	Harv	Trombotsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, agranulotsütoos.
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus, anafülaaktiline reaktsioon.
Endokriinsüsteemi häired	Harv	Hüperprolaktineemia.
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu suurenemine, kaalutõus.
	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine, kaalulangus.
	Harv	Hüperglükeemia, glükoosi tolerantsuse häirumine, hüperlipideemia.
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus, depressioon, ärevus, närvilisus, ebatavalised unenäod, agiteeritus, libiido langus.
	Aeg-ajalt	Apaatia, hirmunenäod., libiido tõus, segasusseisund.
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Somnolentsus, akatiisia, hüperkineesia, hüpokineesia.
	Sage	Treemor, düstoonia, hüpertoonid, peavalu, paresteesiad, tähelepanuhäired, amneesia, ebanormaalne kõnnak.
	Aeg-ajalt	Tardiivne düskineesia, hüperrefleksia, düskineesia, parkinsonism, minestus, ataksia, kõnehäired, hüpotoonia,

		krambid, migreen.
	Väga harv	Neuroleptiline maliigne sündroom.
Silma kahjustused	Sage	Akommodatsioonihäired, nägemishäired.
	Aeg-ajalt	Okulogüüriline kriis, müdriaas.
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus.
	Aeg-ajalt	Ülikuulmiserksus, tinnitus.
Südame häired	Sage	Tahhükardia, südamepekslemine.
	Harv	Elektrokardiogrammis QT intervalli pikenemine.
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Hüpotensioon, kuumahood.
	Väga harv	Venoosne trombemboolia.
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninakinnisus, hingeldus.
Seedetrakti häired	Väga sage	Suukuivus.
	Sage	Suurenenud süljeeritus, kõhukinnisus, oksendamine, düspepsia, kõhulahtisus.
	Aeg-ajalt	Kõhuvalu, iiveldus, kõhupuhitus.
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Ebanormaalsed maksa funktsiooni testid.
	Väga harv	Kolestaatiline hepatiit, ikterus.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Suurenenud higistamine, sügelus.
	Aeg-ajalt	Lööve, valgustundlikkusreaktsioon, pigmentatsioon, seborröa, dermatiit, purpur.
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihaskoe valu.
	Aeg-ajalt	Lihaste rigiidsus, trismus (mälimislihaste kramp), torticollis (kõrkaelsus).
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Urinerimishäired, uriinipeetus, polüuuria.
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Teadmata	Ravimi ärajätu sündroom vastündinul (vt lõik 4.6).
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Ejakulatsioonihäired, erektilne düsfunktsioon, orgasmi saavutamise raskus naistel, vulvovaginaalne kuivus.
	Harv	Günekomastia, galaktorröa, amenorröa, priapism
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia, kurnatus, halb enesetunne, valu
	Aeg-ajalt	Janu, süstekoha reaktsioon, alatemperatuur, palavik.

Nagu ka teiste antipsühhootikumide ravimrühma kuuluvate ravimite puhul, on zyklopentiksooldekanoaadi kasutamisel harva tekkinud QT-intervalli pikenemine, ventrikulaarsed arütmiaid – vatsakeste virvendus, ventrikulaarne tahhükardia, *torsade de pointes* ja ebaselge põhjusega äkksurm (vt lõik 4.4).

Järsu zuklopentiksool dekanooadi ravi lõpetamisega võivad kaasnedä ärajätu sümptomid. Kõige sagedasemad sümptomid on iiveldus, oksendamise, isutus, kõhulahtisus, ninavoolus, higistamine, müalgia, paresteesiad, unetus, rahutus, ärevus ja agiteeritus. Patsiendid võivad kogeda ka peapööritust, vahelduvalt kuuma ja külma tunnet ja treemorit. Üldiselt ilmnevad sümptomid 1. kuni 4. ärajätu päeval ja kaovad 7-14 päeva pärast.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riiklikku teavitamissüsteemi Ravimiameti kodulehe www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Selle ravimvormi puhul ei ole üleannustamine tõenäoline.

Sümptomid

Somnolentsus, kooma, liikumishäired, krambid, šokk, hüpertermia/hüpotermia.

Üleannustamise korral koos teadaolevalt südamele mõjuvate ravimitega manustamisel on tekkinud EKG muutused, QT-intervalli pikenemine, *torsade de pointes*, südameseiskus ja ventrikulaarsed arütmiaid.

Ravi

Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Rakendada hingamis- ja kardiovaskulaarsüsteemi toetavaid meetmeid. Adrenaliini ei tohi kasutada, kuna selle tagajärjel võib vererõhk veelgi langeda. Krambilraviks võib kasutada diasepaami ja ekstrapüramidaalhäirete korral biperideeni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp:

Antipsühhootilised ained, tioksanteeni derivaadid,
ATC-kood: N05AF05

Toimemehhanism

Zuklopentiksool on tioksanteenirühma neuroleptikum.

Neuroleptikumide antipsühhootiline toime põhineb nende dopamiini- ja arvatavasti ka serotoniinireseptorite blokeerimisel. Zuklopentiksoolil on *in vitro* suur afiinsus nii dopamiini D₁- kui D₂-retseptorite, samuti α_1 -adrenoretseptorite ja 5-HT₂-retseptorite suhtes, kuid puudub afiinsus koliinergiliste muskariinireseptorite suhtes. Zuklopentiksoolil on nõrk afiinsus histamiini- (H₁-) retseptorite suhtes ning puudub α_2 -adrenoretseptoreid blokeeriv toime.

In vivo on zuklopentiksoolil suurem afiinsus D₂-retseptorite kui D₁-retseptorite suhtes. Kõigis neuroleptilise (dopamiinireseptoreid blokeeriva) aktiivsuse käitumuslikes katsetes on tõestust leidnud, et zuklopentiksool on tugevatoimeline neuroleptikum. *In vivo* testudelitel on leitud korrelatsioon dopamiini D₂-retseptorite suhtes *in vitro* esineva afiinsuse ja keskmiste ööpäevaste suukaudsete antipsühhootiliste annuste vahel.

Sarnaselt enamike teiste neuroleptikumidega põhjustab zuklopentiksool plasma prolaktiinitaseme tõusu.

Farmakoloogilised uuringud on näidanud, et zuklopentiksooldekanooadi õlilahus tagab pikemaajalise neuroleptilise toime ning ravimi annus, mis on vajalik toime tagamiseks pikema ajal vältel, on oluliselt väiksem depooravimi kasutamisel kui zuklopentiksooli igapäevasel suukaudsel manustamisel. Depoopreparaadi kasutamisel võib saavutada neuroleptilise toime ilma väljendunud sedatsioonita. Samuti ei ole tõenäoline depooravimi koostoime anesteetikumidega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Zuklopentiksooldekanoaati kasutatakse krooniliste psühhooside säilitusraviks.

Positiivseid tulemusi on saadud ka hüperaktiivsete ja agressiivsete vaimse puudega patsientide ravis.

Zuklopentiksooldekanoaat kutsub esile mööduva annusest sõltuva sedatsiooni. Kui patsient viiakse säilitusravile zuklopentiksooldekanoaadiga üle suukaudselt zuklopentiksoolilt või lihasesse manustatavalt zuklopentiksoolatsetaadilt, ei ole sedatsioon probleemiks. Tolerantsus sedatsiooni suhtes tekib kiiresti.

Zuklopentiksooldekanoaat on eriti sobiv agiteeritud, rahutute, vaenulike või agressiivsete patsientide puhul.

Zuklopentiksooldekanoaati võib kasutada pideva ravina, eriti patsientidel, kes ei usalda neile määratud suukaudseid ravimvorme. Seega hoiab zuklopentiksooldekanoaat ära haiguse sagedased retsidiivid, mis on tingitud suukaudsele ravile mitteallumisest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Zuklopentiksooli esterdamisel dekaanhappega muudetakse zuklopentiksool lipofiilseks ühendiks zuklopentiksooldekanoaadiks, mis õlis lahustatuna ja lihasesse manustatuna difundeerub aeglaselt ümbritsevasse koevedelikku, kus see kiiresti hüdrolyüsib ja vabastab aktiivse zuklopentiksooli.

Lihasesse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 3...7 päeva jooksul. Poolväärtusaeg on 3 nädalat (peegeldab ravimi vabanemist depoost). Tasakaalukontsentratsioon plasmas saavutatakse u 3 kuud kestnud korduva manustamise järgselt.

Jaotumine

Jaotusruumala (V_d)_β on u 20 l/kg. Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 98...99%.

Biotransformatsioon

Zuklopentiksool metaboliseerub sulfoksüdatsiooni, külgahela N-dealküülimise ja konjugatsiooni teel glükuroonhappega. Metaboliidid on inaktiivsed. Zuklopentiksooli sisaldus ajus jt kudedes on suurem kui metaboliitidel.

Eritumine

Zuklopentiksooli eliminatsiooni poolväärtusaeg ($T_{1/2}$)_β on u 20 tundi ja keskmine süsteemne kliirens (Cl_s) ligikaudu 0,86 l/min.

Zuklopentiksool eritub peamiselt väljaheite, kuid teatud määral ka uriiniga (u 10%). Vaid 0,1% annusest eritub muutumatul kujul uriiniga, mis tähendab, et ravimi eritumine neerude kaudu on ebaoluline.

Zuklopentiksool eritub väikestes kogustes rinnapiima. Ravimi kontsentratsioonide suhe rinnapiimas ja plasmas nii suukaudse zuklopentiksooli kui zuklopentiksooldekanoaadi manustamisel oli u 0,29.

Lineaarsus

Ravimi kineetika on lineaarne. Keskmine süstimiseelne tasakaalukontsentratsioon plasmas 200 mg zuklopentiksooldekanoaadi manustamisel iga 2 nädala järel on u 10 ng/ml (25 nmol/l).

Eakad patsiendid

Ravimi farmakokineetilised näitajad ei sõltu patsiendi vanusest.

Neerufunktsiooni häired

Ülaltoodud eritumisandmete põhjal võib eeldada, et neerupuudulikkus ei mõjuta tõenäoliselt ravimi plasmataset.

Maksafunktsiooni häired

Andmed puuduvad.

Polümorfism

In vivo uuring on näidanud, et teatud osa metabolismist allub sparteiini/debrisoikiini oksüdatsiooni geneetilisele polümorfismile (CYP2D6).

Farmakokineetika / farmakodünaamika seos

Süstimiseelset plasmakontsentratsiooni 2,8...12 ng/ml (7...30 nmol/l) ja maksimaalse-minimaalse plasmakontsentratsiooni muutust <2,5 loetakse edukaks säilitusraviks kerge ja keskmise raskusega skisofreenia korral. Farmakokineetilisel võrdub zuklopentiksooldekanoaadi annus 200 mg 2 korda nädalas või 400 mg 4 korda nädalas zuklopentiksooli ööpäevase suukaudse annusega 25 mg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Zuklopentiksoolil on madal ägeda mürgistuse potentsiaal.

Krooniline toksilisus

Kroonilise mürgistuse uuringutes ei täheldatud ravimi terapeutiliste annuste kasutamisel kahjulikke toimeid.

Reproduktsioonitoksilisus

Kolme põlvkonna uuringus rottidel täheldati hilinenud paaritumist. Pärast paaritumist puudus toime fertiilsusele. Loomkatses, kus zuklopentiksooli manustati toiduga, täheldati paaritumisvõime langust ja väiksemat eostamise määra.

Loomadel läbi viidud reproduktsiooniuuringutes ei ole täheldatud embrüotoksilise ega teratogeense toime ilminguid. Rottidel teostatud peri-/postnataalses uuringus täheldati annuste 5...15 mg/kg ööpäevas manustamisel surnultsündinute arvu suurenemist, rotipoegade elulemuse vähenemist ja arengupeatust. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada ning on võimalik, et toime rotipoegadele oli tingitud nende hooletussejätmisest emasloomade poolt, kellele manustati zuklopentiksooli annustes, mis kutsusid emasloomal esile mürgistuse.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Zuklopentiksoolil puudub mutageenne või kartsinogeenne potentsiaal. Rottidel teostatud onkogeensusuuringus, mille käigus manustati zuklopentiksooli annuses 30 mg/kg ööpäevas 2 aasta kestel, täheldati rinnanäärme adenokartsinoomide, pankrease adenoomide ja kartsinoomide (emasloomadel) ning kilpnäärme kartsinoomide esinemissageduse statistiliselt mitteolulist suurenemist. Nimetatud kasvajate esinemissageduse vähenemine on sagedaseks leiuks D₂-antagonistide kasutamisel, mis suurendavad prolaktiini sekretsiooni. Füsioloogiliste erinevuste tõttu rottide ja inimeste vahel prolaktiini osas on nende leidude kliiniline tähtsus ebaselge, kuid ravimit ei peeta onkogeenseks inimestel.

Lokaalne kahjustus

Neuroleptikumide (sh zuklopentiksooli) vesilahuste süstimisel on täheldatud lokaalse lihaskahjustuse teket. Lihaskahjustus on palju väljendunud neuroleptikumi vesilahuse kui zuklopentiksoolatsetaadi ja zuklopentiksooldekanoaadi õlilahuse manustamise järgselt.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Keskmise ahelaga triglütseriidid.

6.2 Sobimatus

Zuklopentiksooldekanoaati tohib segada ainult zuklopentiksoolatsetaadiga, mis mõlemad on lahustatud keskmise ahelaga triglütseriidides.

Zuklopentiksooldekanoaati ei tohi segada depoovormidega, mis on lahustatud seesamiõlis, kuna see muudab nende preparaatide farmakokineetilisi omadusi.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida ampulle välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelahus (200 mg/ml), 1 ml värvitus klaasampullis, 1 tk või 10 tk pakendis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

Cisordinol Depot 200mg/ml: 227598

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

8.12.1992/28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Raviametis kinnitatud aprillis 2014