

## **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cisordinol 2 mg-Filmtabletten

Cisordinol 10 mg-Filmtabletten

Cisordinol 25 mg-Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Cisordinol 2 mg-Filmtabletten: Eine Tablette enthält 2 mg Zuclopenthixol (als 2.364 mg Zuclopenthixol Dihydrochlorid)

Cisordinol 10 mg-Filmtabletten: Eine Tablette enthält 10 mg Zuclopenthixol (als 11.82 mg Zuclopenthixol Dihydrochlorid)

Cisordinol 25 mg-Filmtabletten: Eine Tablette enthält 25 mg Zuclopenthixol (als 29.55 mg Zuclopenthixol Dihydrochlorid)

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Cisordinol 2 mg-Filmtabletten: Eine Tablette enthält 17 mg Lactose-Monohydrat und 0.5 mg Hydrogeniertes Rizinusöl

Cisordinol 10 mg-Filmtabletten: Eine Tablette enthält 22 mg Lactose-Monohydrat und 1 mg Hydrogeniertes Rizinusöl

Cisordinol 25 mg-Filmtabletten: Eine Tablette enthält 22 mg Lactose-Monohydrat und 1 mg Hydrogeniertes Rizinusöl

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtabletten

2 mg: runde, bikonvexe, blassrote Filmtablette

10 mg: runde, bikonvexe, hellrotbraune Filmtablette

25 mg: runde, bikonvexe, rotbraune Filmtablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Akute und chronische Schizophrenie und andere Psychosen, vor allem mit Symptomen wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Gedankenstörungen zusammen mit Agitiertheit, Unruhe, Feindseligkeit und Aggressivität.
- Agitiertheit oder andere Verhaltensstörungen bei geistiger Behinderung.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Erwachsene

Die Dosierung sollte dem jeweiligen Zustand des Patienten individuell angepasst werden. Im Allgemeinen sollten anfangs geringe Dosierungen gegeben werden und so schnell wie möglich bis zum optimalen Wirksamkeitsspiegel, abhängig vom therapeutischen Ansprechen, erhöht werden. Die Erhaltungsdosis sollte für gewöhnlich als Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

##### *Akute Schizophrenien, andere akute Psychosen:*

Gewöhnlich 10-50 mg täglich. Bei mittelschweren bis schweren Fällen anfangs 20 mg täglich, wenn nötig mit 10 – 20 mg jeden 2. – 3. Tag auf bis zu 75 mg täglich oder mehr erhöhen. Die Maximaldosis pro Einzeldosis ist 40 mg und die tägliche Gesamtdosis beträgt 150 mg. Dosen über 75 mg müssen auf mehrere Tagesdosen verteilt werden.

##### *Chronische Schizophrenie und andere Psychosen*

Erhaltungsdosis gewöhnlich 20-40 mg/Tag.

##### *Agitiertheit oder andere Verhaltensstörungen bei geistiger Behinderung :*

6-20 mg/Tag und kann, sofern notwendig, auf 25-40 mg/Tag erhöht werden.

##### Ältere Patienten

Ältere Patienten sollten Dosierungen im unteren Dosisbereich erhalten.

##### *Kinder und Jugendliche*

Cisordinol wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden klinischen Daten zur Verfügung stehen.

##### Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion

Cisordinol kann in der üblichen Dosierung eingenommen werden.

##### Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion

Vorsichtige Dosierung und eine Serumspiegel-Bestimmung wird empfohlen.

## Art der Anwendung

Die Tabletten werden mit Wasser eingenommen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kreislaufkollaps, herabgesetzter Bewusstseinszustand aus verschiedenen Gründen (z.B.: Alkoholvergiftung, Barbiturate oder Opiate), Koma.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Einnahme jedes Neuroleptikums besteht die Möglichkeit des Auftretens eines malignen neuroleptischen Syndroms (Hyperthermie, Muskelsteifheit, Bewusstseinsveränderungen, Instabilität des autonomen Nervensystems). Das Risiko ist bei stärkeren Mitteln erhöht. Patienten mit vorbestehendem organischem Hirnsyndrom, geistiger Retardation und Opiat- und Alkoholabhängigkeit sind bei den tödlichen Fällen vermehrt betroffen.

Behandlung: Absetzen des Neuroleptikums. Symptomatische Behandlung und Einsatz von allgemeinen unterstützenden Maßnahmen. Die Gabe von Dantrolen und Bromocriptin kann dafür geeignet sein.

Die Symptome können für mehr als eine Woche nach dem Absetzen des oralen Neuroleptikums bestehen bleiben und etwas länger bei Einnahme der Depotform des Arzneimittels.

Wie andere Neuroleptika sollte Zuclopenthixol Acetat bei Patienten mit organischem Hirnsyndrom, Konvulsionen und fortgeschrittenen Lebererkrankung nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Neuroleptika können zu einer erhöhten Prolaktin-Ausschüttung führen. Daher wird bei Anamnese von Mammatumoren und anderen prolaktin-abhängigen Tumoren Vorsicht angeraten.

Bei Patienten, die an Morbus Parkinson leiden, sollte Cisordinol wie andere Neuroleptika auch mit Vorsicht eingesetzt werden.

Wie auch für andere psychotrope Substanzen beschrieben, kann Zuclopenthixol Acetat die Insulin- und Glukose Antwort verändern und daher eine Anpassung der antidiabetischen Therapie bei Diabetikern erforderlich machen.

Patienten in Langzeittherapie, vor allem mit hoher Dosierung, sollten sorgfältig überwacht werden und periodisch evaluiert werden, ob die Erhaltungsdosis herabgesetzt werden kann.

### **Venöse Thromboembolien (VTE)**

Antipsychotika, inklusive Zuclopenthixol können mit dem Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) in Zusammenhang gebracht werden.

Insofern Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Zuclopenthixol genau bestimmt und Vorbeugungsmaßnahmen getroffen werden.

### **Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz**

Die Daten zweier großer Beobachtungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, ein geringfügig erhöhtes Sterbe-Risiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten aufwiesen. Es gibt nur unzureichende Daten für eine sichere Einschätzung des exakten Risiko-Ausmaßes und der Grund für das erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

Zuclophenthixol ist nicht für die Behandlung von Verhaltensstörungen in Zusammenhang mit Demenz zugelassen.

Zuclophenthixol sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen zerebralen Insult mit Vorsicht angewendet werden.

So wie andere Antipsychotika auch, kann Zuclophenthixol QT-Verlängerung verursachen. Persistierende verlängerte QT-Intervalle können das Risiko für maligne Arrhythmien erhöhen. Daher sollte Zuclophenthixol nur mit Vorsicht bei empfindlichen Patienten verwendet werden (bei Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie oder einer genetischen Disposition) und bei Patienten mit anamnestischen kardiovaskulären Erkrankungen, z.B. QT-Verlängerung, deutlicher Bradykardie (<50 Schläge pro Minute), kürzlich erlittenem Myocardinfarkt, nicht kompensierter Herzinsuffizienz oder kardialer Arrhythmie. Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antipsychotika sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Die Tabletten enthalten Hydrogeniertes Rizinus-Öl. Dies kann Magenverstimmung und Durchfall verursachen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### **Kombinationen die Vorsicht erfordern:**

Zuclophenthixol kann die sedative Wirkung von Alkohol und die Wirkung von Barbituraten und anderen zentraldämpfenden Pharmaka verstärken.

Neuroleptika können die Wirkung von antihypertensiven Medikamenten erhöhen oder erniedrigen; der antihypertensive Effekt von Guanethidin und ähnlich wirkenden Substanzen wird reduziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika und Lithium erhöht das Risiko der Neurotoxizität.

Trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika hemmen gegenseitig den Metabolismus.

Zuclophenthixol kann die Wirkung von Levodopa und die Wirkung von adrenergen Arzneimitteln reduzieren.

Die gleichzeitige Einnahme von Metoclopramid und Piperazin erhöht das Risiko von extrapyramidalen Störungen.

Da Zuclophenthixol teilweise durch CYP2D6 metabolisiert wird kann die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die dieses Enzym hemmen, zu einer verminderten Clearance von Zuclophenthixol führen.

Eine Zunahme des QT-Intervalles, die möglicherweise durch eine antipsychotische Therapie verursacht sein kann, kann durch eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Medikamenten, die ebenfalls eine QT-Verlängerung bedingen können, erhöht werden. Die gleichzeitige Verordnung dieser Medikamente soll daher vermieden werden.

Zu Begleitmedikationen, die bekanntermaßen eine signifikante QT-Verlängerung hervorrufen, zählen die folgenden Arzneimittelklassen:

- Antiarrhythmika der Klasse Ia und III (z.B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)
- einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin)
- einige Makrolide (z.B. Erythromycin)
- einige Antihistaminika (z.B. Terfenadin, Astemizol)

- einige Chinolonantibiotika (z.B. Gatifloxacin, Moxifloxacin)

Diese Liste ist nicht vollständig und einzelne andere Medikamente, die bekanntlich auch signifikant das QT-Intervall verlängern (z.B. Cisaprid, Lithium), sollen ebenfalls vermieden werden.

Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die ein Elektrolyt-Ungleichgewicht erzeugen: Medikamente, die bekannterweise Elektrolytveränderungen verursachen können wie z.B. Thiazid-Diuretika (Hypokaliämie) und Medikamente, die die Plasmakonzentration von Zuclopenthixol erhöhen können, sollten nur mit Vorsicht verwendet werden, da sie QT-Verlängerungen und maligne Arrhythmien bedingen könnten (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Zuclopenthixol Acetat sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das mögliche Risiko für den Fötus übersteigt. Neugeborene die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (Cisordinol acutard) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Ernährungsproblemen berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen. Tierstudien zeigten Reproduktions Toxizität.

##### Stillzeit

Da Zuclopenthixol nur in geringen Konzentrationen in der Muttermilch übergeht, ist eine Beeinflussung des Kindes bei therapeutischen Dosen nicht wahrscheinlich. Die vom Kind eingenommene Dosis beträgt weniger als 1% der auf das Körpergewicht (mg/kg) normierten eingenommenen Dosis der Mutter. Das Stillen kann während einer Zuclopenthixol Acetat – Therapie fortgeführt werden, wenn es von klinischer Wichtigkeit ist, aber eine Beobachtung des Kindes, vor allem in den ersten 4 Wochen nach der Geburt, wird empfohlen.

##### Fertilität

Beim Menschen wurden Nebenwirkungen, wie Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Ereignisse können einen negativen Einfluss auf die weibliche und/oder männliche Sexualfunktion und Fruchtbarkeit haben.

Wenn klinisch signifikante Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe oder sexuelle Funktionsstörungen auftreten, sollte eine Dosisreduktion (wenn möglich) oder ein Abbruch in Betracht gezogen werden. Die Auswirkungen sind nach Absetzen reversibel.

Die Gabe von Zuclopenthixol an männliche oder weibliche Ratten war mit einer leichten Verzögerung des Paarungsverhaltens verbunden. In einem Experiment wurde Zuclopenthixol über die Nahrung gegeben, es wurde ein gestörtes Paarungsverhalten und eine verminderte Empfängnis beobachtet.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Zuclopenthixol ist ein sedierendes Arzneimittel. Patienten, die psychotrope Medikamente verordnet bekommen, können Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen haben und sollten daher nur mit Vorsicht Maschinen bedienen und nur mit Vorsicht Autofahren.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Unerwünschte Nebenwirkungen sind für die Mehrheit dosisabhängig. Die Häufigkeit und der Schweregrad sind am größten zu Behandlungsbeginn und nehmen während der fortlaufenden Behandlung ab.

Es können, vor allem zu Behandlungsbeginn, extrapyramidalmotorische Reaktionen auftreten. In den meisten Fällen können diese Nebenwirkungen mit einer Dosisreduktion und/oder dem Einsatz von Antiparkinson-Medikamenten gut kontrolliert werden. Ein routinemäßiger Einsatz von Antiparkinson-Medikamenten wird nicht empfohlen. Antiparkinson-Medikamente mildern eine tardive Dyskinesie nicht und könnten sie verschlechtern. Es wird eine Dosisreduktion oder wenn möglich ein Absetzen der Zuclopenthixol Therapie empfohlen. Bei bestehender Akathisie kann ein Benzodiazepin oder Propranolol hilfreich sein.

Die Häufigkeiten sind der Literatur und Spontanberichten entnommen. Die Häufigkeiten werden definiert als:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/10000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ) oder nicht bekannt (aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Hypersensitivität, Anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Selten	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Verminderter Appetit, Gewichtsabnahme
	Selten	Hyperglykämie, Gestörte Glukosetoleranz, Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Insomnie, Depression, Angstgefühl, Nervosität, abnormale Träume Agitation, Verminderte Libido
	Gelegentlich	Apathie, Alpträume, erhöhte Libido, Konfusionszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit, Akathisie, Hyperkinesie, Hypokinesie
	Häufig	Tremor, Dystonie, Hypertonie, Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung, Amnesie, Abnormaler Gang
	Gelegentlich bis selten	Tardive Dyskinesie, Hyperreflexie, Dyskinesie, Parkinsonismus, Synkope Ataxie, Sprachstörung, Hypotonie, Konvulsionen, Migräne
	Sehr selten	Malignes Neuroleptisches Syndrom
Augenerkrankungen	Häufig	Akkommodationsstörung, Abnormales Sehen

	Gelegentlich	Oculogyration, Pupillenerweiterung
Ohr und Innenohrerkrankungen	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Hörschwäche, Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie, Palpitationen
	Selten	Elektrokardiogramm QT-Verlängerung
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotension, Hitzewallungen
	Nicht bekannt	Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Verstopfte Nase, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Trockener Mund
	Häufig	Speichel Hypersekretion, Verstopfung, Erbrechen, Dyspepsie, Durchfall
	Gelegentlich	Abdominalschmerzen, Übelkeit, Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Abnormale Leberfunktionstests
	Sehr selten	Cholestatische Hepatitis, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hyperhydrose, Pruritus
	Gelegentlich	Rash, Photosensibilitätsreaktionen, Pigmentierungsstörung, Seborrhö, Dermatitis, Purpura
Skelettmuskulatur und Bindegewebserkrankungen	Häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Muskelsteifheit, Kiefersperre, Torticollis
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Häufig	Blasenentleerungsstörung, Harnverhaltung, Polyurie
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Unbekannt	Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	Gelegentlich	Ejakulationsstörung, Erektile Dysfunktion, weibliche Orgasmusstörung, Vaginale Trockenheit
	Selten	Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Müdigkeit, Unwohlsein, Schmerzen
	Gelegentlich	Durst, Hypothermie, Pyrexie

Wie bei anderen Medikamenten, die zur therapeutischen Klasse der Antipsychotika gehören, wurden für Zuclopenthixol seltene Fälle von QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardie, Torsade de Pointes und plötzliche Todesfälle berichtet.

Ein abruptes Absetzen von Zuclopenthixol kann mit Entzugssymptomen einhergehen. Die häufigsten Symptome sind Nausea, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Rhinorrhoe, Schwitzen, Myalgien, Parästhesien, Schlaflosigkeit, Unruhe, Angst und Agitiertheit. Die Patienten können auch an Schwindel, wechselnden Warm-Kaltgefühlen und Zittern leiden. Die Symptome beginnen im allgemeinen 1 bis 4 Tage nach dem Absetzen und verschwinden nach 7 bis 14 Tagen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgerufen, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

#### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

##### **Symptome einer Überdosierung**

Schläfrigkeit, Koma, Bewegungsstörungen, Konvulsionen, Schock, Hyperthermie/Hypothermie.

Wenn Zuclopenthixol in Überdosierung gemeinsam mit Medikamenten eingenommen wurde, die das Herz beeinflussen, wurden EKG Veränderungen, QT-Verlängerung, Torsade de Pointes, Herzstillstand und ventrikuläre Arrhythmien berichtet.

Die höchste in klinischen Studien oral eingenommene Dosis betrug 450 mg täglich.

##### **Behandlung einer Überdosierung**

Die Therapie sollte symptomatisch und supportiv sein. Maßnahmen zur Stützung der Atmung und des kardiovaskulären Systems sollten eingeleitet werden. Epinephrin (Adrenalin) sollte nicht verwendet werden, da dies zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann. Konvulsionen können mit Diazepam und Bewegungsstörungen mit Biperiden behandelt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika - Thioxanthen-Derivat

ATC-Code: N 05 AF 05

#### Wirkmechanismus

Zucloperithixol ist ein Neuroleptikum der Thioxanthen - Reihe. Die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika beruht auf einer Dopamin-Rezeptorblockade, aber möglicherweise trägt auch eine 5-HT-Rezeptorblockade dazu bei. In vitro hat Zucloperithixol eine hohe Affinität für sowohl D<sub>1</sub>- als auch D<sub>2</sub>-Rezeptoren, für  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren und 5-HT<sub>2</sub> Rezeptoren, aber keine Affinität zu cholinergen muskarinergen Rezeptoren. Es hat eine schwache Affinität zu Histamin – Rezeptoren und zeigt keine  $\alpha_2$ -blockierende Aktivität.

In vivo dominiert die Affinität zu D<sub>2</sub> – Bindungsstellen über die Affinität zu D<sub>1</sub> Rezeptoren. Zucloperithixol erwies sich in allen Verhaltensstudien zur neuroleptischen (Dopamin Rezeptor Blockade) Aktivität als starkes Neuroleptikum. Eine Korrelation findet man innerhalb der in vivo Tests, bei der in vitro Affinität für Dopamin D<sub>2</sub> –Bindungsstellen und der durchschnittlichen täglichen oralen antipsychotischen Dosis.

Wie andere Neuroleptika erhöht Zucloperithixol den Serumprolaktinspiegel.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im klinischen Gebrauch wird Zucloperithixol für die Behandlung von akuten und chronischen Psychosen und zur Kontrolle von geistig behinderten Patienten mit hyperaktivem und aggressivem Verhalten eingesetzt.

Neben der signifikanten Reduktion oder kompletten Elimination der Kernsymptome der Schizophrenie, wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Gedankenstörungen, hat Zucloperithixol auch einen gravierenden Effekt auf Begleitsymptome wie Feindseligkeit, Misstrauen, Agitiertheit und Aggressivität.

Zucloperithixol induziert eine vorübergehende dosisabhängige Sedierung. Jedoch ist diese anfängliche Sedierung in der akuten Krankheitsphase vorteilhaft, da sie den Patienten in der Zeit bevor die antipsychotische Wirkung einsetzt, beruhigt. Eine Gewöhnung an die unspezifische sedierende Wirkung tritt rasch ein.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Eine orale Administration resultiert in einem maximalen Serumspiegel nach etwa 4 Stunden.

Zucloperithixol kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 44%.

#### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen (Vd)<sub>β</sub> beträgt 20 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 98-99%.

#### Biotransformation

Zucloperithixol wird über 3 Hauptwege metabolisiert (Sulphoxydation, Dealkylierung der N-Seitenkette und Glukuronsäurekonjugation). Die Metaboliten sind psychopharmakologisch inaktiv. Zucloperithixol liegt vermehrt gegenüber den Metaboliten im Gehirn und im anderen Gewebe vor.

#### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit (T<sub>1/2β</sub>) beträgt ungefähr 20 Stunden und die systemische Clearance beträgt ungefähr 0.86 l/min.

Zucloperithixol wird hauptsächlich über die Faeces ausgeschieden, aber auch zu einem gewissen Prozentsatz (ungefähr 10%) über den Harn. Nur ca. 0.1% wird unverändert über die Niere ausgeschieden, wodurch die Belastung für die Nieren vernachlässigbar ist.

Bei stillenden Müttern wird Zuclopenthixol in geringem Grad mit der Muttermilch ausgeschieden. Im Steady State bei Müttern, die oral oder mit Decanoat behandelt wurden, betrug das Verhältnis Milchkonzentration zu Serumkonzentration etwa 0.29.

#### Linearität

Die Pharmakokinetik ist linear. Steady State Plasmaspiegel werden in 3-5 Tagen erreicht. Der durchschnittliche minimale Steady State Spiegel entsprechend 200 mg Zuclopenthixol oral täglich betrug ungefähr 25 nmol/l (10ng/ml).

#### *Ältere Patienten*

Die pharmakokinetischen Parameter sind weitestgehend unabhängig vom Alter des Patienten.

#### *Herabgesetzte Nierenfunktion*

Basierend auf den oben angeführten Charakteristika zur Elimination ist es anzunehmen, dass eine reduzierte Nierenfunktion wahrscheinlich keinen großen Einfluss auf den Serumspiegel der Muttersubstanz hat.

#### *Herabgesetzte Leberfunktion*

Keine Daten verfügbar.

#### *Polymorphismus*

Eine in vivo Untersuchung hat gezeigt, dass ein Teil des metabolischen Abbauweges einem genetischen Polymorphismus der Spartein/Debrisoquin-Oxidation unterliegt (CYP2D6).

#### *Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Beziehung*

Eine minimale (z.B. Messung der Konzentration genau vor Einnahme einer Dosis) Serumkonzentration von 2.8 – 12 ng/ml (7-30 nmol/l) wird als Richtlinie zur Erhaltungstherapie von schizophrenen Patienten mit geringem bis mittlerem Schweregrad der Krankheit empfohlen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *Chronische Toxizität*

Chronische Toxizitätsstudien ergaben keine Bedenken hinsichtlich des therapeutischen Gebrauchs von Zuclopenthixol.

#### *Reproduktionstoxizität*

In einer Drei-Generationen-Studie an Ratten wurde eine Verzögerung bei der Paarung beobachtet. Nach erfolgter Paarung gab es keine Auswirkung auf die Fertilität. In einem Experiment bei dem Zuclopenthixol mit der Nahrung verabreicht wurde, wurde ein gestörtes Paarungsverhalten und eine reduzierte Empfängnisrate beobachtet.

Tierisches Reproduktionsstudien zeigten keinen Hinweis auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen. In einer peri/postnatalen Studie an Ratten resultierten Dosierungen von 5 und 15 mg/kg/Tag in einer erhöhten Anzahl von Totgeburten, vermindertem Überleben von Jungtieren und einer verzögerten Entwicklung von Jungtieren.

Die klinische Bedeutung dieser Anzeichen ist unklar; denkbar ist ein Vernachlässigen der Jungtiere durch die Mütter, die maternotoxische Dosen von Zuclopenthixol erhalten hatten.

#### *Mutagenität und Karzinogenität*

Zuclopenthixol besitzt kein mutagenes oder karzinogenes Potential.

In einer Onkogenitätsstudie an Ratten zeigte die Verabreichung der Höchstdosis von 30mg/kg/Tag während 2 Jahren einen leichten, statistisch nicht signifikanten Anstieg der Inzidenz von Mamma-Adenokarzinomen, Inselzelladenomen, Karzinomen bei den weiblichen Tieren und von parafollikulären Schilddrüsenkarzinomen. D<sub>2</sub>-Antagonisten, welche die Prolaktinsekretion erhöhen, führten bei Ratten häufig zu einem leichten Ansteigen der Inzidenz solcher Tumorarten. Die klinische

Signifikanz dieser Befunde ist aufgrund der physiologischen Unterschiede zwischen Ratten und Menschen in Bezug auf das Prolaktin unklar, es wird jedoch angenommen, dass diese Befunde kein onkogenes Risiko für die Patienten darstellen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern:*

Kartoffelstärke, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Zellulose, Copovidon, Glycerol 85%, Talk, Hydrogeniertes Rizinusöl, Magnesiumstearat

#### *Tablettenfilm:*

2 mg Tabletten: Hypromellose 5, Macrogol 6000  
10 mg Tabletten: Hypromellose 5, Macrogol 6000  
25 mg Tabletten: Hypromellose 5, Macrogol 6000

#### *Farbstoffe:*

2 mg Tabletten: Titaniumdioxid (E 171), Eisenoxidrot (E 172)  
10 mg Tabletten: Titaniumdioxid (E 171), Eisenoxidrot (E 172)  
25 mg Tabletten: Titaniumdioxid (E 171), Eisenoxidrot (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 mg Tabletten: 2 Jahre  
10 mg Tabletten: 2 Jahre  
25 mg Tabletten: 2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

2 mg Tabletten: Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10 mg und 25 mg Tabletten: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2 mg Tabletten: 50 und 100 Tabletten in einem Polyethylen-Behältnis mit hoher Dichte.  
10 mg Tabletten: 50 und 100 in einem Polyethylen-Behältnis mit hoher Dichte.  
25 mg Tabletten: 50 und 100 in einem Polyethylen-Behältnis mit hoher Dichte und 10 x 100 in Bündelpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Lundbeck Austria GmbH  
Spaces Square One  
Leopold Ungar Platz 2  
1190 Wien  
Tel: +43 1 253 621 6033

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Cisordinol 2 mg-Filmtabletten: 17.532  
Cisordinol 10 mg-Filmtabletten: 17.533  
Cisordinol 25 mg-Filmtabletten: 17.534

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Cisordinol 2 mg-Filmtabletten: 28.03.1984 / 04.12.2006  
Cisordinol 10 mg-Filmtabletten: 28.03.1984 / 04.12.2006  
Cisordinol 25 mg-Filmtabletten: 28.03.1984 / 04.12.2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig