

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Clopixol Depot 200 mg/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje (ena ampula) vsebuje 200 mg zuklopentiksoldekanoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Prozorno rumenkasto olje, praktično brez delcev.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Vzdrževalno zdravljenje shizofrenije in drugih psihoz, zlasti s simptomi, kot so halucinacije, blodnje in motnje mišljenja ter agitiranost, nemir, sovražnost in agresivnost.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Višino odmerkov in presledke med injekcijami individualno prilagajamo, tako da dosežemo kar največje zmanjšanje psihotičnih simptomov s čim manj neželenimi učinki.

Običajni razpon odmerkov za vzdrževalno zdravljenje je od 200 mg do 400 mg (1 do 2 ml) vsak drugi do četrti teden.

Nekateri bolniki potrebujejo višje odmerke ali krajše presledke med injekcijami. Volumen injekcijske raztopine večji od 2 ml moramo porazdeliti na dve mesti injiciranja.

Če je potreben volumen večji od 2 do 3 ml 200 mg/ml raztopine, je bolje uporabiti bolj koncentrirano raztopino.

Pri prehodu z zdravljenja s peroralnim zuklopentiksolom ali intramuskularno obliko zdravila zuklopentiksolijevega acetata na vzdrževalno zdravljenje z zuklopentiksoldekanoatom moramo upoštevati naslednje smernice:

##### *1) Prehod s peroralnega zuklopentiksola na zuklopentiksoldekanoat*

x mg peroralno na dan ustreza 8x mg dekanoota vsaka 2 tedna.

x mg peroralno na dan ustreza 16x mg dekanoota vsake 4 tedne.

Peroralno zdravljenje z zuklopentiksolom nadaljujemo še prvi teden po prvi injekciji, toda z manjšimi odmerki.

## *2) Prehod z zuklopentiksolijevega acetata na zuklopentiksoldekanoat*

Hkrati z (zadnjo) injekcijo zuklopentiksolijevega acetata (100 mg) vbrižgamo intramuskularni odmerek 200 do 400 mg (1 do 2 ml) zuklopentiksoldekanoata 200 mg/ml in odmerek ponovimo vsak drugi teden. Včasih so potrebni večji odmerki ali krajši presledki med injekcijami.

Zuklopentiksolijev acetat in zuklopentiksoldekanoat lahko mešamo v brizgalki in vnašamo z eno injekcijo (ko-injekcijo).

Bolniki, ki so se zdravili z drugimi zdravili v depo obliki, naj prejemajo odmerke glede na naslednja razmerja: 200 mg zuklopentiksoldekanoata ustreza 25 mg flufenazindekanoata oz. 40 mg cis(Z)-flupentiksoldekanoata oz. 50 mg haloperidoldekanoata.

Naslednje odmerke zuklopentiksoldekanoata in presledke med injekcijami prilagajamo bolnikovemu odzivu na zdravljenje.

### *Starejši bolniki*

Starejši bolniki naj dobivajo odmerke na spodnjem robu obsega odmerkov.

### *Pediatrična populacija*

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj uporaba zdravila Clopixol Depot pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

### *Zmanjšana ledvična funkcija*

Bolniki z zmanjšanim ledvičnim delovanjem lahko dobivajo običajne odmerke zdravila Clopixol Depot.

### *Zmanjšana jetrna funkcija*

Priporočamo previdno odmerjanje in, če je možno, merjenje plazemskih koncentracij.

### Način uporabe

Zdravilo Clopixol Depot vnašamo z intramuskularno injekcijo v zgornjo zunanjo četrtino glutealnega predela. Volumen injekcijske raztopine večji od 2 ml moramo porazdeliti na dve mesti injiciranja. Lokalna prenosljivost je dobra.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Cirkulatorni kolaps.
- Motnje zavesti ne glede na vzrok (npr. zastrupitev z alkoholom, barbiturati ali opiaty).
- Koma.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri kateremkoli nevroleptiku obstaja možnost razvoja malignega nevroleptičnega sindroma (hipertermija, rigidnost, nihanje zavesti, nestabilnost avtonomnega živčnega sistema). Tveganje je verjetno večje pri močnejših učinkovinah. Bolniki z organskim možganskim sindromom, duševno manj razviti bolniki in bolniki, za katere je bila ugotovljena zloraba opiatov in alkohola, predstavljajo večino primerov s smrtnim izidom.

Zdravljenje: ukinitve nevroleptika. Simptomatično zdravljenje in splošni podporni ukrepi. Ugodno lahko delujeta dantrolen in bromokriptin.

Po ukinitvi peroralnega nevroleptika lahko trajajo simptomi več kot teden dni, pri zdravljenju z depo pripravki pa še nekoliko dlje.

Enako kot druge nevroleptike moramo tudi zuklopentiksoldekanoat previdno uporabljati pri bolnikih z organskim možganskim sindromom, bolezenskimi stanji s konvulzijami ali napredovano boleznijo jeter.

Zlasti v prvih dneh po injiciranju in na začetku zdravljenja se lahko pojavijo ekstrapiramidne reakcije. V večini primerov lahko te neželene učinke zadovoljivo obvladujemo z zmanjšanjem odmerka zdravila in/ali z uporabo antiparkinsonikov. Rutinska profilaktična uporaba antiparkinsonikov ni priporočljiva. Antiparkinsoniki ne ublažijo tardivne diskinezije in jo lahko celo poslabšajo. Priporočljivo je zmanjšanje odmerka ali, če je mogoče, prenehanje zdravljenja s zuklopentiksolom. Pri trdovratni akatiziji lahko koristita benzodiazepin ali propranolol.

Disfagija se lahko pojavi kot posledica ekstrapiramidnih simptomov ter tudi salivacije, sedacije in nevroleptičnega malignega sindroma in lahko povzroči življenjsko nevarne zaplete, kot sta aspiracijska pljučnica in zadušitev.

Enako kot druga psihotropna zdravila lahko tudi zuklopentiksoldekanoat spremeni odzivanje na inzulin in glukozo, zato moramo bolnikom s sladkorno boleznijo prilagoditi antidiabetično zdravljenje.

Med dolgotrajnim zdravljenjem, zlasti z visokimi odmerki, moramo bolnika skrbno spremljati in njegovo stanje občasno ponovno oceniti, da bi ugotovili, ali lahko vzdrževalni odmerek znižamo.

Tako kot druga zdravila, ki sodijo v terapevtski razred antipsihotikov, lahko tudi zuklopentiksoldekanoat povzroči podaljšanje intervala QT. Trajno podaljšanje intervala QT lahko poveča tveganje za maligne aritmije, zato je treba zuklopentiksoldekanoat previdno uporabljati pri občutljivih osebah (s hipokaliemijo, hipomagnezijo ali genetsko nagnjenostjo k temu) in pri bolnikih s srčno-žilnimi motnjami v anamnezi, npr. s podaljšanim intervalom QT, z izrazito bradikardijo (<50 utripov v minuti), nedavnim akutnim infarktom srčne mišice, nekompenzirano odpovedjo srca ali srčno aritmijo. Sočasnemu zdravljenju z drugimi antipsihotiki se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o venskem tromboembolizmu (VTE – venous thromboembolism). Pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, so pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za VTE, zato je pred in med zdravljenjem z zdravilom Clopixol Depot treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Pri uporabi antipsihotikov, vključno s zuklopentiksoldekanoatom, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze.

Dolgo delujoče depo antipsihotike je treba uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki imajo mielosupresivni potencial, saj jih ni mogoče hitro odstraniti iz telesa v razmerah, v katerih se to lahko zahteva.

### Starejši bolniki

#### *Možgansko-žilni neželeni dogodki*

V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, opravljenih pri populaciji bolnikov z demenco, so pri uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov opazili približno trikrat večje tveganje za možgansko-žilne neželene dogodke. Mehanizem tega povečanja ni znan. Povečanega tveganja ne moremo izključiti niti pri drugih antipsihotikih oziroma drugih skupinah bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za kap je treba zuklopentiksoldekanoat previdno uporabljati.

#### *Povečana umrljivost pri starejših bolnikih z demenco*

Podatki dveh obsežnih ne-intervencijskih kliničnih preskušanj so pokazali, da je pri starejših bolnikih z demenco, zdravljenih z antipsihotiki, prisotno rahlo povečano tveganje za smrt v primerjavi s tistimi, ki ne dobivajo antipsihotikov. Za zanesljivo oceno natančnega obsega tveganja in vzroka povečanega tveganja umrljivosti ni na voljo dovolj podatkov.

Zdravilo Clopixol Depot ni odobreno za zdravljenje vedenjskih motenj, povezanih z demenco.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

*Kombinacije, ki terjajo posebno previdnost pri uporabi*

Zuklopentiksoldekanoat lahko okrepi sedativni učinek alkohola ter učinke barbituratov in drugih depresorjev centralnega živčnega sistema.

Nevroleptiki lahko okrepijo ali oslabijo učinek antihipertenzivov; antihipertenzivni učinek gvanetidina in učinkovin s podobnim delovanjem se zmanjša.

Sočasna uporaba nevroleptikov in litija poveča tveganje nevrotoksičnih učinkov.

Pri sočasnem jemanju tricikličnih antidepresivov in nevroleptikov prihaja do medsebojnega zaviranja presnove.

Zuklopentiksoldekanoat lahko oslabi učinek levodope in adrenergičnih zdravil.

Sočasna uporaba metoklopramida in piperazina poveča tveganje ekstrapiramidnih simptomov.

Ker se zuklopentiksol deloma presnavlja s pomočjo CYP2D6, lahko sočasna uporaba zdravil, za katere je znano, da zavirajo ta encim, privede do zmanjšanja očistka zuklopentiksola.

Podaljšanje intervala QT, povezanega z antipsihotičnim zdravljenem, lahko še dodatno poslabša sočasna uporaba zdravil za katera je znano, da pomembno podaljšajo interval QT. Sočasni uporabi takih zdravil se je treba izogibati. Mednje sodijo:

- antiaritmiki razreda Ia in III (npr. kvinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid),
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin),
- nekateri makrolidi (npr. eritromicin),
- nekateri antihistaminiki (npr. terfenadin, astemizol),
- nekateri kvinolonski antibiotiki (npr. gatifloksacin, moksifloksacin).

Zgornji seznam ni izčrpen; potrebno se je izogibati tudi uporabi nekaterih drugih zdravil za katera je znano, da pomembno podaljšajo interval QT (npr. cisaprid, litij).

Previdno je treba uporabljati tudi zdravila za katera je znano, da povzročajo motnje elektrolitov, kot so tiazidni diuretiki (hipokaliemija), in zdravil za katera je znano, da povečajo plazemsko koncentracijo zuklopentiksoldekanoata, saj lahko povečajo tveganja za podaljšanje intervala QT in maligne aritmije (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zuklopentiksoldekanoata ne predpisujemo med nosečnostjo, razen, kadar je pričakovana korist zdravljenja večja od teoretičnega tveganja za plod.

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Clopixol Depot), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Pri novorojenčkih so poročali o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

##### Dojenje

V materino mleko se izloča majhna količina zuklopentiksola, zato ni verjetno, da bi imeli terapevtski odmerki zdravila škodljive posledice za dojenčka. Odmerek, ki ga dojenček med dojenjem zaužije je nižji od 1 % na telesno maso preračunanega odmerka za mater (v mg/kg). Kadar je klinična korist zdravljenja za mater velika, lahko z dojenjem med zdravljenjem z zuklopentiksol acetatom nadaljuje, zdravstveno stanje dojenčka pa je priporočljivo opazovati zlasti prve 4 tedne po rojstvu.

#### Plodnost

Pri ljudeh so poročali o neželenih učinkih, kot so hiperprolaktinemija, galaktoreja, amenoreja, erektilna disfunkcija in nezmožnost ejakulacije (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki lahko imajo negativni vpliv na spolno delovanje in plodnost pri ženskah in/ali moških.

Potrebno je razmisliti o zmanjšanju odmerka (če je mogoče) ali o prekinitvi zdravljenja, če se pojavijo hiperprolaktinemija, galaktoreja, amenoreja ali spolne disfunkcije, ki so klinično pomembne. Po prekinitvi zdravljenja so učinki reverzibilni.

Uporaba zuklopentiksola pri samcih in samicah podgan je bila povezana z rahlo zamudo pri parjenju. V eksperimentu, kjer je bil zuklopentiksol vnesen s hrano, so opazili oslABLJENO uspešnost parjenja in znižano stopnjo brejosti.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Clopixol Depot je sedativno zdravilo. Bolniki, ki jemljejo psihotropna zdravila lahko pričakujejo slabšo splošno pozornost in koncentracijo, zato jih moramo opozoriti, da je lahko njihova sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zmanjšana.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so večinoma odvisni od višine odmerka. Najpogostnejši in najresnejši so v zgodnjem obdobju zdravljenja, med njegovim nadaljevanjem pa pojenjajo.

Pogostnost je povzeta po strokovni literaturi in spontanem poročanju. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Redki	Trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	Redki	Preobčutljivost, anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Redki	Hiperprolaktinemija
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Povečan tek, povečana telesna masa
	Občasni	Zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa
Psihiatrične motnje	Redki	Hiperglikemija, slabša glukozna toleranca, hiperlipidemija
	Pogosti	Nespečnost, depresija, tesnoba, živčnost, nenavadne sanje, vznemirjenost, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	Občasni	Apatija, nočne more, povečan libido, zmedenost
	Zelo pogosti	Somnolenca, akatizija, hiperkinezija, hipokinezija, ekstrapiramidni simptomi (glejte poglavje 4.4)
	Pogosti	Tremor, distonija, hipertoničnost, omotica, glavobol, parestezije, motnje pozornosti, amnezija, nenavadna hoja

	Občasni	Tardivna diskinezija, hiperrefleksija, diskinezija, parkinsonizem, sinkopa, ataksija, motnje govora, hipotonija, konvulzije, migrena
	Zelo redki	Maligni nevroleptični sindrom
Očesne bolezni	Pogosti	Motnje akomodacije, motnje vida
	Občasni	Okulogiracija, midriaza
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	Vrtoglavica
	Občasni	Hiperakuzija, tinitus
Srčne bolezni	Pogosti	Tahikardija, palpitacije
	Redki	Podaljšan interval QT na elektrokardiogramu
Žilne bolezni	Občasni	Hipotenzija, obilvanje vročine
	Zelo redki	Venski tromboembolizem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Zamašen nos, dispneja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Suha usta
	Pogosti	Hipersalivacija, zaprtje, bruhanje, dispepsija, driska
	Občasni	Trebušna bolečina, siljenje na bruhanje, napenjanje
	Redki	Disfagija* (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	Neustrezne vrednosti jetrnih testov
	Zelo redki	Holestatični hepatitis, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	Hiperhidroza, pruritus
	Občasni	Izpuščaj, fotosenzitivna reakcija, motnje pigmentacije, seboreja, dermatitis, purpura
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	Mialgija
	Občasni	Togost mišic, trizem, tortikolis
Bolezni sečil	Pogosti	Motnje mokrenja, zastoj urina, poliurija
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	Neznana pogostnost	Sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	Nezmožnost ejakulacije, motnje erekcije, motnje doseganja orgazma pri ženskah, vulvovaginalna suhost
	Redki	Ginekomastija, galaktoreja, amenoreja, priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Astenija, utrujenost, slabost, bolečina
	Občasni	Žeja, reakcija na mestu injiciranja, hipotermija, pireksija

\*Disfagija se lahko pojavi kot posledica ekstrapiramidnih simptomov ter tudi sialoreje, sedacije in nevroleptičnega malignega sindroma in lahko povzroči življenjsko nevarne zaplete, kot sta aspiracijska pljučnica in zadušitev.

Kot pri drugih zdravilih, ki sodijo v terapevtski razred antipsihotikov, so tudi pri zuklopentiksolu dekanoatu poročali o redkih primerih podaljšanja intervala QT, ventrikularne aritmije – ventrikularne fibrilacije, ventrikularne tahikardije, srčnega zastoja, torsade de pointes in nenadne nepojasnjene smrti (glejte poglavje 4.4).

Nenadno ukinitvev zuklopentiksola lahko spremljajo odtegnitveni simptomi. Najpogostejši simptomi so siljenje na bruhanje, bruhanje, anoreksija, driska, izcedek iz nosu, potenje, mialgija, parestezije, nespečnost, nemir, tesnoba in vznemirjenost. Bolniki lahko občutijo tudi vrtoglavico, izmenične

občutke toplote in mraza ter tremor. Simptomi se na splošno pojavijo med 1. in 4. dnevom od ukinitve zdravila, izzvenijo pa v 7 do 14 dnevih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravljenja na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (8) 2000 500  
Faks: +386 (8) 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Glede na način vnašanja je malo verjetno, da bi se pojavili simptomi prevelikega odmerka.

#### Simptomi

Zaspanost, koma, motnje gibanja, konvulzije, šok, hipertermija/hipotermija.

Pri prekomernem odmerku, ob sočasni uporabi zdravil za katera je znano, da vplivajo na srce, so opazili spremembe EKG, podaljšanje intervala QT, torsade de pointes, zastoj srca in ventrikularno aritmijo.

#### Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatično in podporno. Uvedemo postopke za vzdrževanje delovanja dihal, srca in ožilja. Epinefrina (adrenalina) ne smemo uporabiti, ker lahko dodatno zniža krvni tlak. Konvulzije lahko zdravimo z diazepamom, motnje gibanja pa z biperidenom.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: nevroleptiki (antipsihotiki), oznaka ATC: N05AF05

#### Mehanizem delovanja

Zuklopentiksol je nevroleptik iz skupine tioksantenov.

Antipsihotični učinek nevroleptikov je posledica blokade dopaminskih receptorjev. Učinek verjetno dodatno poveča blokada receptorjev 5-HT (5-hidroksitriptamin). Zuklopentiksol ima *in vitro* veliko afiniteto za dopaminske receptorje D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub>, za adrenergične receptorje  $\alpha_1$  in receptorje 5-HT<sub>2</sub>, nima pa afinitete za holinergične muskarinske receptorje. Njegova afiniteta za histaminske (H<sub>1</sub>) receptorje je majhna, adrenergičnih receptorjev  $\alpha_2$  ne blokira.

V razmerah *in vivo* afiniteta za vezavna mesta D<sub>2</sub> prevladuje nad afiniteto za receptorje D<sub>1</sub>. Zuklopentiksol je močan nevroleptik, kar so potrdila vsa vedenjska testiranja, s katerimi določamo nevroleptično delovanje (blokiranje dopaminskih receptorjev). Ugotavljajo korelacijo med testnimi modeli *in vivo*, afiniteto za dopaminska vezivna mesta D<sub>2</sub> *in vitro* ter povprečnimi dnevnimi peroralnimi antipsihotičnimi odmerki.

Tako kot večina nevroleptikov tudi zuklopentiksol poveča plazemsko raven prolaktina.

Farmakološke študije so jasno pokazale, da ima zuklopentiksoldekanoat v olju podaljšan nevroleptični učinek in da je količina zdravila, potrebna za vzdrževanje določenega učinka v daljšem obdobju, pri depo pripravku zuklopentiksola znatno manjša kot pri vsakodnevem peroralnem jemanju. Gledano s kliničnega vidika, rezultati farmakoloških študij pomenijo, da lahko z depo obliko zdravila dosežemo podaljšan nevroleptični učinek brez opazne sedacije. Tudi pričakovano tveganje medsebojnega delovanja z anestetiki je majhno.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V klinični praksi uporabljamo zuklopentiksoldekanoat za vzdrževalno zdravljenje bolnikov s kronično psihozo. Pozitivne rezultate dosegamo tudi v zdravljenju hiperaktivnih in agresivnih duševno manj razvitih bolnikov.

Zuklopentiksoldekanoat povzroča od odmerkov odvisno prehodno sedacijo. Pri prehodu na vzdrževalno zdravljenje z zuklopentiksoldekanoatom s peroralnega zdravljenja z zuklopentiksolum ali zdravljenja z intramuskularnimi injekcijami zuklopentiksol acetata sedacija ne povzroča težav. Razvoj tolerance na nespecifični sedativni učinek je hiter.

Zuklopentiksoldekanoat je posebno koristen pri zdravljenju agitiranih, nemirnih, sovražnih in agresivnih bolnikov.

Zuklopentiksoldekanoat omogoča neprekinjeno zdravljenje posebno pri bolnikih, ki so nezanesljivi glede jemanja peroralnih zdravil. Na ta način zuklopentiksoldekanoat prepreči pogoste ponovitve bolezni, do katerih prihaja zaradi nesodelovanja bolnikov, ki se zdravijo peroralno.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Z esterifikacijo zuklopentiksola z dekanjsko kislino se zuklopentiksol pretvori v zuklopentiksoldekanoat, ki je visoko lipofilna snov. V olju raztopljeni ester se po intramuskularnem vnosu iz olja razmeroma počasi razširja v telesno vodno fazo, kjer se hitro hidrolizira in sprosti aktivni zuklopentiksol.

Po intramuskularni injekciji doseže največjo plazemsko koncentracijo v obdobju od 3 do 7 dni. Glede na ocenjeno razpolovno dobo, ki je 3 tedne (odraža sproščanje iz depoja), doseže ravnovesno stanje po približno 3 mesecih zdravljenja s ponovljenimi odmerki.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve ( $V_d$ )<sub>β</sub> je približno 20 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi je približno 98-99 %.

### Presnova

Zuklopentiksol se presnavlja preko treh glavnih pot: sulfoksidacije, N-dealkilacije stranskih verig in konjugacije z glukuronsko kislino. Presnovki so psihofarmakološko neaktivni. Zuklopentiksol prevladuje nad presnovki v možganih in drugih tkivih.

### Izločanje

Zuklopentiksolumova razpolovna doba izločanja ( $t_{1/2\beta}$ ) je približno 20 ur, povprečni sistemski očistek ( $Cl_s$ ) pa približno 0,86 l/min.

Zuklopentiksol se pretežno izloča z blatom, manjša količina (približno 10 %) pa tudi s sečem. S sečem se izloči v nespremenjeni obliki samo približno 0,1 % odmerka, torej je ledvična obremenitev zanemarljiva.

V materino mleko se izloča majhna količina zuklopentiksola. V ravnovesnem stanju je bilo srednje predinjekcijsko razmerje med koncentracijama v mleku in plazmi pri ženskah, ki so se zdravile peroralno ali z dekanjsko, približno 0,29.

### Linearnost

Kinetika je linearna. Povprečna plazemska predinjekcijska raven zuklopentiksola v stanju ravnovesja, ki ustreza odmerku 200 mg zuklopentisoldekanoata vsaka 2 tedna, je 10 ng/ml (25 nmol/l).

### Starejši bolniki

Farmakokinetični parametri so praktično neodvisni od starosti bolnika.

### Zmanjšana ledvična funkcija

Glede na način izločanja lahko sklepamo, da zmanjšana ledvična funkcija ne vpliva pomembneje na plazemske koncentracije osnovnega zdravila.

### Zmanjšana jetrna funkcija

Podatki niso na voljo.

### Polimorfizem

Raziskava *in vivo* je pokazala, da je določen del poti presnavljanja podvržen genetskemu polimorfizmu oksidacije spartein/debrisokvin (CYP2D6).

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Predinjekcijska plazemska (serumska) koncentracija od 2,8 do 12 ng/ml (7 do 30 nmol/l) ter razmerje med največjim in najmanjšim nihanjem < 2,5 velja kot smernica za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z blago do zmerno stopnjo shizofrenije. Odmerek zuklopentisoldekanoata 200 mg/2 tedna ali 400 mg/4 tedne farmakokinetično ustreza dnevni peroralnemu odmerku 25 mg zuklopentiksola.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji treh generacij pri podganah je bila opažena zamuda pri parjenju. Ni pa bilo vpliva na plodnost, ko je prišlo do parjenja. V eksperimentu, kjer je bil zuklopentisol dajan s hrano, je bila opažena oslABLJENA uspešnost parjenja in znižana stopnja brejosti.

Študije reprodukcije na živalih niso pokazale embriotoksične ali teratogene učinke. V študiji perinatalnega/postnatalnega razvoja pri podganah, so odmerki 5 in 15 mg/kg/dan povzročili povečanje mrtvorojenih, zmanjšanje preživetja mladičev in zapoznel razvoj mladičev. Klinični pomen teh ugotovitev ni jasen, možno pa je, da je bil učinek na zarod posledica tega, da so samice, za katere so bili odmerki toksični, mladiče zanemarjale.

### Mutagenost in kancerogenost

Zuklopentisol nima mutagenega niti kancerogenega potenciala.

V študiji o onkogenih učinkih, v kateri so podgane prejemale odmerke 30 mg/kg dnevno dve leti (največji odmerki), se je blago, statistično nepomembno povečala pogostost adenokarcinomov na seskih, adenomov celic pankreatičnih otočkov in karcinomov pri samicah ter ščitničnih parafolikularnih karcinomov. Majhen porast pogostnosti teh tumorjev je običajen pojav pri testiranjih antagonistov receptorjev D<sub>2</sub>, ki pri podganah povečajo izločanje prolaktina. Zaradi fizioloških razlik glede prolaktina med podganami in človekom je klinični pomen opisanih rezultatov testiranj nejasen. Sprejeto je mnenje, da ne velja za kazalec tveganja onkogenega delovanja.

### Lokalna toksičnost

Vbrizgavanje vodnih raztopin nevroleptikov, tudi zuklopentiksola, lahko povzroči lokalno poškodbo mišice. Pri uporabi vodne raztopine nevroleptika je mišična poškodba večja kot pri uporabi oljnih raztopin zuklopentisol acetata in zuklopentisoldekanoata.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

nasičeni srednjeveržni trigliceridi

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zuklopentiksoldekanoat lahko mešamo samo z zuklopentiksolijevim acetatom, ki je prav tako raztopljen v srednjeveržnih trigliceridih (Ph. Eur.).

Zuklopentiksoldekanoata ne smemo mešati z depo pripravki, ki vsebujejo sezamovo olje kot vehikel, saj bi to zagotovo povzročilo spremembe farmakokinetičnih lastnosti uporabljenih pripravkov.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Brezbarvne steklene ampule (steklo tipa I po Evropski farmakopeji) po 1 ml raztopine za injiciranje.

Škatla z 10 ampulami z 1 ml raztopine za injiciranje.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danska

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/96/00402/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 20.12.1996  
Datum zadnjega podaljšanja: 03.02.2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13. 2. 2026