

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Clopixol-Acuphase 50 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje (ena ampula) vsebuje 50 mg zuklopentiksolijevega acetata.

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

Začetno zdravljenje akutnih psihoz, vključno z manijo, in poslabšanje kroničnih psihoz.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Odmerke individualno prilagajamo glede na bolnikovo stanje.

Običajni razpon odmerkov je od 50 do 150 mg (od 1 do 3 ml) intramuskularno. Če je potrebno, odmerek ponovimo, najugodnejši presledek med odmerkoma je od 2 do 3 dni. Nekateri bolniki potrebujejo dodatno injekcijo po 24-ih do 48-ih urah po prvi injekciji.

Zuklopentiksolijev acetat ni namenjen za dolgotrajno uporabo, zdravljenje ne sme trajati dlje kot 2 tedna. V enem ciklusu zdravljenja največji skupni odmerek ne sme preseči 400 mg, bolnik pa lahko prejme največ 4 injekcije.

Vzdrževalno zdravljenje nadaljujemo s peroralnim zuklopentiksolom ali zuklopentiksoldekanoatom za intramuskularno uporabo po naslednjih smernicah:

1) Prehod na peroralni zuklopentiksol

2 do 3 dni po zadnji injekciji zuklopentiksolijevega acetata uvedemo pri bolniku, ki se je zdravil s 100 mg zuklopentiksolijevega acetata, peroralni odmerek, približno 40 mg dnevno, najbolje v več manjših odmerkih. Če je potrebno, lahko odmerek povečujemo za 10 do 20 mg vsaka 2 do 3 dni do 75 mg dnevno ali več.

2) Prehod na zuklopentiksoldekanoat

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

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

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

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom moramo odmerke včasih znižati. Največji odmerek, ki ga smemo vnesti z eno injekcijo je 100 mg.

Pediatrična populacija

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

Zmanjšana ledvična funkcija

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

Zmanjšana jetrna funkcija

Bolniki z zmanjšanim jetrnim delovanjem naj dobivajo polovico priporočenega odmerka; če je možno, merimo plazemske koncentracije.

Način uporabe

Zdravilo Clopixol-Acuphase 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 vseh nevroleptikih obstaja možnost razvoja malignega nevroleptičnega sindroma (hipertermija, rigidnost, nihanje zavesti, nestabilnost avtonomnega živčnega sistema). Pri močnejših učinkovinah je tveganje verjetno večje. 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: ukinitiv 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.

Kakor pri drugih nevroleptikih, je tudi pri zuklopentiksolijevem acetatu potrebna previdnost pri uporabi pri bolnikih z organskim možganskim sindromom, 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 zuklopentiksolum. 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 zuklopentiksolijev acetat spremeni odzivanje na inzulin in glukozo, zato moramo bolnikom s sladkorno boleznijo prilagoditi antidiabetično zdravljenje.

Tako kot druga zdravila, ki sodijo v terapevtski razred antipsihotikov, lahko tudi zuklopentiksolijev acetat povzroči podaljšanje intervala QT. Trajno podaljšanje intervala QT lahko poveča tveganje za maligne aritmije, zato je treba zuklopentiksolijev acetat 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-Acuphase treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

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 tudi pri drugih antipsihotikih oziroma drugih skupinah bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za kap je treba zuklopentiksolijev acetat previdno uporabljati.

Povečana umrljivost pri starejših bolnikih 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-Acuphase 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

Zuklopentiksolijev acetat 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.

Zuklopentiksolijev acetat lahko oslabi učinek levodope in adrenergičnih zdravil.

Sočasna uporaba metoklopramida in piperazina poveča tveganje ekstrapiramidnih simptomov.

Ker se zuklopentiksola 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 zdravila za katera je znano, da povečajo plazemsko koncentracijo zuklopentiksolijskega acetata, saj lahko povečajo tveganja za podaljšanje intervala QT in maligne aritmije (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zuklopentiksolijskega acetata 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-Acuphase), 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 zuklopentiksolijskim 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 zuklopentiksola vnesen s hrano, je bila opažena oslABLJENA uspešnost parjenja in znižana stopnja brejosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Clopixol-Acuphase 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 ($< 1/10.000$), neznana 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
	Redki	Hiperglikemija, slabša glukozna toleranca, hiperlipidemija
Psihiatrične motnje	Pogosti	Nespečnost, depresija, tesnoba, živčnost, nenavadne sanje, vznemirjenost, zmanjšan libido
	Občasni	Apatija, nočne more, povečan libido, zmedenost
Bolezni živčevja	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 do redki	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, palpitanje
	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 acetatu 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 ukinitve 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

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 D₁ in D₂, za adrenergične receptorje α_1 in za receptorje 5-HT₂, nima pa afinitete za holinergične muskarinske receptorje. Njegova afiniteta za histaminske (H₁) receptorje je majhna, adrenergičnih receptorjev α_2 ne blokira.

In vivo afiniteta za vezivna mesta D₂ prevladuje nad afiniteto za receptorje D₁. Zuklopentiksol je potenten nevroleptik, kar so dokazala vedenjska testiranja, s katerimi določamo nevroleptično delovanje (blokiranje dopaminskih receptorjev). Ugotavljajo korelacijo med testnimi modeli *in vivo*, afiniteto za dopaminska vezivna mesta D₂ *in vitro* ter povprečnimi dnevnimi peroralnimi antipsihotičnimi odmerki.

Tako kot večina nevroleptikov tudi zuklopentiksol poveča plazemsko raven prolaktina.

V farmakoloških študijah se je pojavil opazen učinek 4 ure po parenteralnem vnosu zuklopentiksolijskega acetata v olju. V obdobju od enega do treh dni po injekciji je bil učinek nekoliko izrazitejši, nato pa se je v naslednjih dneh hitro zmanjšal.

Klinična učinkovitost in varnost

V klinični praksi uporabljamo zuklopentiksolijski acetat za začetno zdravljenje akutnih psihoz, manije in poslabšanje kroničnih psihoz.

Z eno injekcijo zuklopentiksolijskega acetata dosežemo izrazito in hitro zmanjšanje psihotičnih simptomov. Učinek traja od 2 do 3 dni. Večinoma zadostujeta ena ali dve injekciji, preden pri bolniku uvedemo zdravljenje s peroralno ali depo obliko zdravila.

Poleg tega, da znatno zmanjša ali popolnoma odpravi jedrne simptome shizofrenije, kot so halucinacije, blodnje in motnje mišljenja, zuklopentiksol učinkovito odpravlja tudi spremljajoče simptome, kot so sovražnost, sumničavost, agitiranost in agresivnost.

Zuklopentiksol povzroča prehodno, od odmerka odvisno sedacijo. V akutni fazi psihoze je takšna začetna sedacija običajno ugodna, ker bolnika do začetka antipsihotičnega učinkovanja zdravila umirja. Nespecifična sedacija se pojavi kmalu po injekciji, je izrazita po 2 urah in je najmočnejša po približno 8 urah, nato pa se precej zmanjša in ostane šibka kljub ponovni injekciji.

Zuklopentiksolijski acetat je posebno koristen v zdravljenju psihotičnih bolnikov, ki so agitirani, nemirni, sovražni ali agresivni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Z esterifikacijo zuklopentiksola z očetno kislino se zuklopentiksol pretvori v bolj lipofilno substanco zuklopentiksolijevega acetata. Po raztapljanju v olju in intramuskularnem vnosu se ester 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 24 do 48 urah (povprečno v 36 urah). Povprečna razpolovna doba izločanja (ki odraža sproščanje iz depoja) je približno 32 ur.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve (V_d)_β je približno 20 l/kg.

Vežava na beljakovine v plazmi je približno 98-99 %.

Presnova

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

Izločanje

Razpolovna doba izločanja ($t_{1/2\beta}$) zuklopentiksola 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 razmerje med koncentracijama v mleku in plazmi pred naslednjim odmerkom pri ženskah, ki so se zdravile peroralno ali z dekanatom, približno 0,29.

Linearnost

Kinetika je linearna. Povprečna največja plazemska koncentracija zuklopentiksola, ki ustreza odmerku 100 mg zuklopentiksolijevega acetata, je 102 nmol/l (41 ng/ml). Tri dni po injekciji znaša plazemska koncentracija približno eno tretjino največje koncentracije, to je 35 nmol/l (14 ng/ml).

Starejši bolniki

Farmakokinetični parametri so praktično neodvisni od bolnikove starosti.

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 potrjen genetskemu polimorfizmu oksidacije spartein/debrisokvin (CYP2D6).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke 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 zuklopentiksol vnesen 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

Zuklopentiksol 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 D₂, ki pri podganah povečajo izločanje prolaktina. Zaradi fizioloških razlik glede prolaktina med podganami in človekom je klinični pomen opisanih rezultatov testiranj nejasen, vendar je 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 zuklopentiksolijevega acetata in zuklopentiksoldekanoata.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

nasičeni srednjeveržni trigliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Zuklopentiksolijev acetat lahko mešamo samo s zuklopentiksoldekanoatom, ki je prav tako raztopljen v srednjeveržnih trigliceridih.

Zuklopentiksolijevega acetata 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

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
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 s 5 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/96/00402/003

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