

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Cisordinol Depot 200 mg  
injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden mililiter injekčného roztoku obsahuje 200 mg zuklopentixóliumdekanoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Bezfarebná až žltkastá olejovitá kvapalina, takmer bez častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Udržiavacia liečba schizofrénie a iných psychóz, najmä s príznakmi, ako sú halucinácie, bludy a poruchy myslenia spojené s agitovanosťou, nepokojom, hostilitou a agresivitou.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí

Dávku a interval medzi jednotlivými injekciami je potrebné individuálne prispôbiť stavu pacienta tak, aby sa dosiahol maximálny antipsychotický účinok pri minimálnom výskyte nežiaducich účinkov.

V udržiavacej liečbe sa dávka pohybuje zvyčajne v rozsahu 200 – 400 mg (1 – 2 ml) v 2- až 4-týždňových intervaloch.

Niektorí pacienti môžu potrebovať vyššiu dávku alebo dávky v kratšom intervale. Injekčný objem, ktorý presahuje 2 ml je nutné podať do dvoch miest.

Ak sa prechádza z perorálnej liečby zuklopentixolom alebo z liečby zuklopentixóliumacetátom na udržiavaciu liečbu zuklopentixóliumdekanoátom, je potrebné dodržiavať nasledovnú schému:

##### *1) Prechod z perorálneho zuklopentixolu na zuklopentixóliumdekanoát*

- y mg p.o. denne zodpovedá 8-krát y mg zuklopentixóliumdekanoátu každé 2 týždne
- y mg p.o. denne zodpovedá 16-krát y mg zuklopentixóliumdekanoátu každé 4 týždne

Perorálny zuklopentixol sa podáva prvý týždeň po podaní prvej injekcie depotnej formy v znižujúcich sa dávkach.

##### *2) Prechod zo zuklopentixóliumacetátu na zuklopentixóliumdekanoát*

Súčasne s poslednou injekciou zuklopentixóliumacetátu (100 mg) sa intramuskulárne podá zuklopentixóliumdekanoát 200 mg/ml v dávke 200 – 400 mg (1 – 2 ml) a opakuje sa každý druhý týždeň. Môže vzniknúť potreba zvýšenia dávky alebo skrátenie intervalu medzi injekciami.

Zuklopentixóliumacetát a zuklopentixóliumdekanoát sa môžu zmiešať v injekčnej striekačke a podať ako jedna injekcia.

Pacienti, ktorým sa mení liečba z iných depotných foriem liekov, majú dostať dávku 200 mg zuklopentixóliumdekanoátu ako ekvivalent k 25 mg flufenazíniumdekanoátu, k 40 mg cis(Z)-flupentixóliumdekanoátu alebo k 50 mg haloperidoliumdekanoátu.

Následné dávky zuklopentixóliumdekanoátu a intervaly medzi injekciami sa majú prispôbiť odpovedi pacienta.

#### Starší pacienti

Starší pacienti majú dostať dávky z dolnej hranice rozsahu dávkovania.

#### Pediatrická populácia

Cisordinol Depot sa neodporúča používať u detí vzhľadom na nedostatok klinických skúseností.

#### Znížená funkcia obličiek

Cisordinol Depot možno podávať v obvyklých dávkach aj u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

#### Znížená funkcia pečene

Cisordinol sa má dávkovať s opatrnosťou. Ak je to možné, odporúča sa sledovanie sérových hladín.

#### Spôsob podávania

Cisordinol Depot sa podáva intramuskulárnou injekciou do vonkajšieho horného kvadrantu gluteálneho svalu. Objem prekračujúci 2 ml sa má podať do dvoch miest. Lokálna znášanlivosť je dobrá.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Obehový kolaps, útlm centrálného nervového systému z akejkoľvek príčiny (napr. intoxikácia alkoholom, barbiturátmi alebo opiátmi), kóma.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

U každého antipsychotika existuje možnosť rozvoja malígneho neuroleptického syndrómu (hypertermia, svalová rigidita, zmeny vedomia, instabilita vegetatívneho nervového systému). Riziko je pravdepodobne väčšie v prípade silnejších antipsychotík. Medzi smrteľnými prípadmi prevládajú pacienti s preexistujúcim organickým psychosyndrómom, mentálnou retardáciou, abúzm opiátov a alkoholu.

Liečba: Vynechanie antipsychotika. Symptomatická liečba a použitie všeobecne podporných postupov. Pomôcť môže dantrolén a bromokryptín.

Príznaky môžu pretrvávajúť viac ako týždeň po prerušení podávania perorálneho antipsychotika a ešte dlhší čas v prípade použitia depotnej formy lieku.

Najmä počas prvých dní po podaní injekcie a vo včasnej fáze liečby sa môžu objaviť extrapyramídové reakcie. Vo väčšine prípadov sa tieto nežiaduce účinky dajú uspokojivo zvládnuť znížením dávky a/alebo antiparkinsonikami. Rutinné profylaktické použitie antiparkinsoník sa neodporúča. Antiparkinsoniká nezmiernia tardívnu dyskinezu, môžu ju dokonca zvýrazniť. Odporúča sa zníženie dávky, alebo, ak je to možné, ukončenie liečby zuklopentixolom. Pri pretrvávajúcej akatázii môžu pomôcť benzodiazepíny alebo propranolol.

Dysfágia sa môže vyskytnúť sekundárne pri extrapyramídových príznakoch, ako aj pri sialorei, sedácii a malígnom neuroleptickom syndróme a môže viesť k život ohrozujúcim komplikáciám, ako je aspiračná pneumónia a dusenie.

Tak ako iné antipsychotiká, aj zuklopentixóliumdekanoát sa má používať s opatrnosťou u pacientov s organickým psychosyndrómom, konvulziami a poruchami funkcie pečene v pokročilom štádiu.

Tak ako iné psychotropné látky, aj zuklopentixólimdekanoát môže meniť odpoveď na inzulín a glukózu, čo si vyžaduje úpravu antidiabetickej liečby u diabetických pacientov.

Pacientov dlhodobo liečených, najmä vysokými dávkami, treba starostlivo sledovať a pravidelne prehodnocovať možnosť zníženia udržiavacej dávky.

Tak ako iné lieky patriace do terapeutickedy triedy antipsychotík, aj zuklopentixóliumdekanoát môže spôsobiť predĺženie QT intervalu. Opakované predĺženie QT intervalu môže zvýšiť riziko malígnej arytmie. Z tohto dôvodu sa má zuklopentixólimdekanoát používať s opatrnosťou u vnímavých jednotlivcov (s hypokaliémiou, hypomagneziémiou alebo s genetickou predispozíciou) a u pacientov s kardiovaskulárnymi poruchami v anamnéze, ako napríklad predĺženie QT intervalu, významná bradykardia (<50 úderov za minútu), nedávny akútny infarkt myokardu, nekompensované srdcové zlyhanie.

Je vhodné vyhnúť sa súbežnému užívaniu iných antipsychotík (pozri časť 4.5).

Pri užívaní antipsychotík sa hlásili prípady žilovej trombembólie. Pretože pacienti liečení antipsychotikami často získajú rizikové faktory pre vznik žilovej trombembólie, pred a počas liečby zuklopentixóliumdekanoátom sa majú určiť všetky možné rizikové faktory pre vznik žilovej trombembólie a majú sa vykonať preventívne opatrenia.

V súvislosti s podávaním antipsychotík, vrátane zuklopentixóliumdekanoátu, sa hlásila leukopénia, neutropénia a granulocytóza.

Dlhodobo pôsobiace depotné antipsychotiká sa majú používať s opatrnosťou v kombinácii s inými liekmi, u ktorých je známy myelosupresívny účinok, pretože tieto lieky sa nedajú z tela rýchlo odstrániť v stavoch, keď je to potrebné.

## **Starší pacienti**

### Mozgovocievne príhody

Pri liečbe niektorými atypickými antipsychotikami sa v populácii pacientov s demenciou v randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách pozorovalo približne trojnásobne vyššie riziko cerebrovaskulárných nežiaducich účinkov. Mechanizmus vzniku tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko sa nedá vylúčiť ani u ostatných antipsychotík alebo v iných populáciách pacientov. Cisordinol Depot sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik mozgovej príhody.

### Zvýšená mortalita u starších pacientov s demenciou

Výsledky dvoch veľkých výskumných štúdií ukázali, že starší pacienti s demenciou, ktorí sú liečení antipsychotikami, majú mierne zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s tými, ktorí antipsychotiká neužívajú. K dispozícii nie sú dostatočné údaje pre spoľahlivý odhad veľkosti rizika a príčina zvýšeného rizika nie je známa.

Zuklopentixóliumdekanoát nie je vhodný na liečbu porúch správania súvisiacich s demenciou.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Opatrnosť pri používaní

Zuklopentixóliumdekanoát môže zosilniť sedatívny účinok alkoholu, účinky barbiturátov a iných látok tlmiacich centrálny nervový systém.

Antipsychotiká môžu zvýšiť alebo znížiť účinok antihypertenzív; znižuje sa antihypertenzívny účinok guanetidínu a podobne pôsobiacich látok.

Súbežné použitie antipsychotík a lítia zvyšuje riziko neurotoxicity.

Tricyklické antidepresíva a antipsychotiká inhibujú navzájom svoj metabolizmus.

Zuklopentixóliumdekanoát môže znižovať účinok levodopy a účinky adrenergických liekov.

Súbežné použitie metoklopramidu a piperazínu zvyšuje riziko extrapyramídových porúch.

Keďže sa zuklopentixol čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP2D6, súbežné užívanie liekov inhibujúcich tento enzým môže viesť k zníženiu klírensu zuklopentixolu.

Predĺženie QT intervalu antipsychotickou liečbou sa môže zhoršiť súbežným podávaním iných liekov, o ktorých je známe, že vo významnej miere predlžujú QT interval. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu takýchto liekov.

Skupiny týchto liekov zahŕňajú:

- antiarytmiká skupín Ia a III (napríklad chinidín, amiodarón, sotalol, dofetilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín)
- niektoré makrolidy (napr. erytromycín)
- niektoré antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol)
- niektoré chinolónové antibiotiká (napr. gatifloxacín, moxifloxacín)

Vyššie uvedený zoznam nie je kompletný. Je potrebné sa vyhnúť aj podávaniu iných liekov, o ktorých je známe, že vo významnej miere predlžujú QT interval (napr. cisaprid, lítium).

Je takisto potrebné vyhnúť sa podávaniu liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú elektrolytovú nerovnováhu, ako napríklad tiazidové diuretiká (hypokaliémiu), a liekov zvyšujúcich plazmatickú koncentráciu zuklopentixóliumdekanoátu, čo môže zvýšiť riziko predĺženia QT intervalu a malígnej arytmie (pozri časť 4.4).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Zuklopentixóliumdekanoát sa môže podávať počas gravidity len v prípade, ak predpokladaný prínos liečby pre matku prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod.

Novorodenci vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane zuklopentixóliumdekanoátu) počas tretieho trimestra gravidity matky sú vystavení riziku nežiaducich účinkov, vrátane extrapyramídových príznakov a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé, čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania po pôrode. Hlásili sa prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho sa majú novorodenci starostlivo sledovať.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

##### Dojčenie

Keďže sa zuklopentixol vylučuje do materského mlieka v nízkej koncentrácii, pri terapeutických dávkach nie je ovplyvnenie dojčiat pravdepodobné. Dávka, ktorú dieťa prehltnie, predstavuje menej ako 1 % dávky podanej matke. V dojčení je možné pokračovať aj v priebehu liečby zuklopentixóliumdekanoátom, ak sa to považuje za klinicky významné. Odporúča sa však sledovanie dieťaťa, najmä v prvých 4 týždňoch po narodení.

##### Fertilita

U ľudí sa hlásili nežiaduce účinky, ako napríklad hyperprolaktinémia, galaktorea, amenorea, znížené libido, erektilná dysfunkcia a poruchy ejakulácie (pozri časť 4.8). Tieto účinky môžu mať negatívny vplyv na sexuálnu funkciu a plodnosť u žien a mužov.

Ak sa objaví klinicky závažná hyperprolaktinémia, galaktorea, amenorea alebo sexuálne dysfunkcie, má sa zvážiť zníženie dávky (ak je to možné) alebo prerušenie liečby. Po prerušení liečby tieto účinky odznejú.

Podávanie zuklopentixolu potkaním samcom a samičkám sa spája s mierne oneskoreným párením. Pri experimentálnom podaní zuklopentixolu v strave sa zaznamenalo zhoršenie schopnosti párenia a zníženie počtu počatí.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cisordinol Depot je sedatívny liek. U pacientov, ktorým sa predpisujú psychotropné látky, možno očakávať určité celkové zhoršenie pozornosti a zhoršenie koncentrácie. Pacientov je potrebné upozorniť na zmenu schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú zväčša závislé od dávky. Frekvencia a závažnosť nežiaducich účinkov je väčšia vo včasnej fáze liečby a počas pokračujúcej liečby klesá.

Frekvencie nežiaducich účinkov sa stanovili na základe literatúry a spontánných hlásení. Definujú sa ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	hypersenzitivita, anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	hyperprolaktinémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	zvýšená chuť do jedla, zvýšenie telesnej hmotnosti
	Menej časté	znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti
	Zriedkavé	hyperglykémia, zhoršená tolerancia glukózy, hyperlipidémia
Psychické poruchy	Časté	insomnia, depresia, úzkosť, nervozita, abnormálne sny, vzrušenie, zníženie libida
	Menej časté	apatia, nočné mory, zvýšenie libida, stavy zmätenosti
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	somnolencia, akatízia, hyperkinéza, hypokinéza, extrapyramídové príznaky (pozri časť 4.4)
	Časté	tremor, dystónia, hypertónia, závraty, bolesť hlavy, parestézia, poruchy pozornosti, amnézia, abnormálne držanie tela
	Menej časté	tardívna dyskinéza, hyperreflexia, dyskinéza, parkinsonizmus, synkopa, ataxia, poruchy reči, hypotónia,

		konvulzie, migréna
	Veľmi zriedkavé	malígny neuroleptický syndróm
Poruchy oka	Časté	porucha akomodácie, abnormálne videnie
	Menej časté	okulogyria, mydriáza
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Menej časté	zvýšená citlivosť sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	tachykardia, palpitácie
	Zriedkavé	EKG – predĺženie QT intervalu
Poruchy ciev	Menej časté	hypotenzia, návaly tepla
	Veľmi zriedkavé	žilová trombembólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	opuch nosovej sliznice, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	sucho v ústach
	Časté	nadmerné slinenie, zápcha, vracanie, dyspepsia, hnačka
	Menej časté	bolesť brucha, nevoľnosť, plynatosť
	Zriedkavé	dysfágia* (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene
	Veľmi zriedkavé	cholestatická hepatitída, žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	hyperhidróza, pruritus
	Menej časté	vyrážka, fotosenzitívna reakcia, porucha pigmentácie, seborea, dermatitída, purpura
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	myalgia
	Menej časté	svalová rigidita, trizmus, tortikolis (strnutie šije)
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	poruchy močenia, retencia moču, polyúria
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	Neznáme	novorodenecký syndróm z vysadenia lieku (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	porucha ejakulácie, erektilná dysfunkcia, porucha orgazmu u žien, vulvovaginálna suchosť
	Zriedkavé	gynekomastia, galaktorea, amenorea, priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	asténia, slabosť, nevoľnosť, bolesť
	Menej časté	smäd, hypotermia, pyrexia

\*Dysfágia sa môže vyskytnúť sekundárne pri extrapyramídových príznakoch, ako aj pri sialorei, sedácii a malígnom neuroleptickom syndróme a môže viesť k život ohrozujúcim komplikáciám, ako je aspiračná pneumónia a dusenie.

Tak ako v prípade iných liekov patriacich do terapeutickú skupinu antipsychotík, aj v prípade zuklopentixóliumdekanoátu sa hlásili zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu, ventrikulárnej arytmie - ventrikulárna fibrilácia (VF) a ventrikulárna tachykardia (VT), *torsades de pointes* a prípad náhleho nevyvetliteľného úmrtia (pozri časť 4.4).

Náhle prerušenie liečby zuklopentixóliumdekanoátom môže sprevádzať výskyt príznakov z prerušenia liečby. Najčastejšími príznakmi sú nauzea, vracanie, anorexia, hnačka, výtok z nosa, potenie, myalgie, parestézy, insomnie, neposednosť, úzkosť a nepokoj. U pacientov sa tiež môžu objaviť závraty,

striedavé pocity tepla a chladu a tremor. Vo všeobecnosti sa príznaky objavujú v priebehu 1 až 4 dní po prerušení liečby a vymiznú v priebehu 7 až 14 dní.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

Výskyt príznakov z predávkovania je vzhľadom na liekovú formu nepravdepodobný.

#### Príznaky

Somnolencia, kóma, extrapyramídové príznaky, kŕče, šok, hypertermia alebo hypotermia.

Hlásili sa zmeny na EKG, predĺženie QT intervalu, *torsades de pointes*, zastavenie srdca a ventrikulárna arytmia pri podaní nadmernej dávky spolu s liekmi ovplyvňujúcimi srdce.

#### Liečba

Liečba je symptomatická a podporná. Majú sa použiť postupy podporujúce respiračný a kardiovaskulárny systém. Nemá sa používať adrenalín, pretože výsledkom môže byť ďalšie zníženie krvného tlaku. Konvulzie možno liečiť diazepamom a extrapyramídové príznaky biperidenom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, antipsychotiká. ATC kód: N05AF05

#### Mechanizmus účinku

Zuklopentixol je antipsychotikum tioxanténovej skupiny.

Antipsychotický účinok antipsychotík je viazaný na ich schopnosť blokovat' dopamínové receptory, ale pravdepodobne sa na ňom podieľa aj blokáda 5-HT (5-hydroxytryptamínových) receptorov. *In vitro* má zuklopentixol vysokú afinitu ku D<sub>1</sub> aj D<sub>2</sub> dopamínovým receptorom, k  $\alpha_1$ -adrenoreceptorom a 5-HT<sub>2</sub> receptorom, ale nemá žiadnu afinitu ku cholínergným muskarínovým receptorom. Má slabú afinitu k histamínovým (H<sub>1</sub>) receptorom a nemá žiadnu blokujúcu aktivitu voči  $\alpha_2$ -adrenoreceptorom.

*In vivo* afinita k D<sub>2</sub> receptorovým miestam prevažuje nad afinitou k D<sub>1</sub> receptorom. Zuklopentixol sa vo všetkých behaviorálnych štúdiách pre svoju neuroleptickú (dopamín blokujúcu) aktivitu osvedčil ako potentné antipsychotikum.

Našla sa korelácia medzi testovanými modelmi *in vivo*, afinitou k D<sub>2</sub> dopamínovým väzobným miestam a priemernou dennou dávkou perorálne užívaného antipsychotika.

Ako väčšina ostatných antipsychotík, aj zuklopentixol zvyšuje plazmatické hladiny prolaktínu.

Farmakologické štúdie jasne preukázali, že zuklopentixoliumdekanoát v olejovom roztoku má predĺžený neuroleptický účinok, pričom dávka lieku potrebná na udržanie daného účinku počas dlhšieho obdobia je výrazne nižšia pri použití depotnej formy v porovnaní s denným perorálnym podávaním zuklopentixolu. Zistenia z farmakologických štúdií pri podávaní depotnej formy naznačujú klinickú možnosť predĺženého neuroleptického účinku bez zvýšenej sedácie. Zároveň je možné očakávať malé riziko interferencie s anestetikami.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinickej praxi je zyklopentixóliumdekanoát určený na udržiavaciu liečbu chronických psychotických pacientov. Pozitívne výsledky sa tiež dosiahli pri liečbe hyperaktívnych a agresívnych mentálne retardovaných pacientov.

Zyklopentixóliumdekanoát navodzuje prechodnú sedáciu (útlm), ktorá je závislá od dávky. Ak je pacient prestavený na udržiavaciu liečbu zyklopentixóliumdekanoátom z perorálne podávaného zyklopentixolu alebo z intramuskulárne podávaného zyklopentixóliumacetátu, sedácia nepredstavuje žiaden problém. Voči nešpecifickému sedatívemu účinku sa rýchlo rozvíja tolerancia.

Zyklopentixóliumdekanoát je vhodný najmä na liečbu pacientov, ktorí sú agitovaní, nepokojní, nepriateľskí a agresívni.

Zyklopentixóliumdekanoát umožňuje dlhodobú liečbu najmä tých pacientov, ktorí sú nespoľahliví pri užívaní perorálnej liečby. Zyklopentixóliumdekanoát takto predchádza častým relapsom zapríčineným nespokojnosťou pacientov s perorálnou liečbou.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Esterifikáciou s kyselinou dekanovou sa zo zyklopentixolu stáva vysoko lipofilná látka – zyklopentixóliumdekanoát. Po intramuskulárnom podaní olejového roztoku sa ester pomerne pomaly uvoľňuje z depa do telových tekutín, kde sa rýchlo hydrolyzuje, pričom vzniká aktívna látka zyklopentixol.

Po intramuskulárnom podaní sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahne v priebehu 3 – 7 dní. S približným polčasom 3 týždne (s prihliadnutím na uvoľňovanie z depa) je stabilizovaný stav dosiahnutý po približne trojmesačnom opakovanom podávaní.

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem ( $V_d$ )<sub>β</sub> je asi 20 l/kg. Väzba na plazmatické proteíny je asi 98 – 99 %.

### Biotransformácia

Metabolizmus zyklopentixolu prebieha tromi hlavnými cestami - sulfoxidáciou, N-dealkyláciou bočných reťazcov a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Metabolity nemajú psychofarmakologickú aktivitu. V mozgu a iných tkanivách prevláda zyklopentixol nad metabolitmi.

### Eliminácia

Eliminačný polčas ( $T_{1/2\beta}$ ) zyklopentixolu je asi 20 hodín a priemerný celkový klírens ( $CL_s$ ) je približne 0,86 l/min.

Zyklopentixol sa vylučuje hlavne stolicou, ale do určitej miery (približne 10 %) aj močom. Len asi 0,1 % dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom, čo znamená, že záťaž obličiek liekom je zanedbateľná.

U dojčiacich matiek sa zyklopentixol vylučuje v malých množstvách do materského mlieka. Počas rovnovážneho stavu bol priemerný pomer koncentrácia v mlieku/ koncentrácia v sére pred dávkou u žien liečených perorálne alebo dekanoátom približne 0,29.

### Linearita

Kinetika je lineárna. Pred ďalším podaním dávky je sérová koncentrácia zyklopentixolu v rovnovážnom stave zodpovedajúca dávke 200 mg zyklopentixóliumdekanoátu každé dva týždne, približne 10 ng/l (25 nmol/l).

### Starší pacienti

Farmakokinetické parametre sú nezávislé od veku pacienta.

### Znížená funkcia obličiek

Na základe vyššie uvedených charakteristík je opodstatnené domnievať sa, že znížená funkcia obličiek pravdepodobne nemá väčší vplyv na sérové hladiny materskej látky.

#### Znížená funkcia pečene

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Polymorfizmus

Výskumy *in vivo* ukázali, že určitá časť metabolických ciest je podmienená genetickým polymorfizmom oxidácie sparteín/debrisoínu (CYP2D6).

#### Farmakokinetický/ farmakodynamický vzťah

Sérová (plazmatická) koncentrácia pred ďalším podaním dávky v hodnotách 2,8 – 12 ng/ml (7 – 30 nmol/l) a max./min. kolísanie < 2,5 sa odporúča ako vodítko pre udržiavaciu liečbu schizofrenických pacientov s miernym až stredne závažným stupňom ochorenia.

Farmakokineticky je dávka zuklopentixóliumdekanoátu 200 mg za dva týždne alebo 400 mg za štyri týždne ekvivalentná dennej perorálnej dávke 25 mg zuklopentixolu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Akútna toxicita

Zuklopentixol má nízku akútnu toxicitu.

#### Chronická toxicita

Štúdie chronickej toxicity nedávajú príčinu k obavám pri terapeutickom použití zuklopentixolu.

#### Reprodukčná toxicita

V trojgeneračnej štúdiu na potkanoch sa zaznamenalo oneskorenie párenia. Po spárení fertilita nebola ovplyvnená. Pri experimentálnom podaní zuklopentixolu v strave sa zaznamenalo zhoršenie schopnosti párenia a zníženie počtu počatí.

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali embryotoxický alebo teratogénny účinok.

Podanie dennej dávky 5 a 15 mg/kg potkanom v peri/postnatálnej štúdiu malo za následok zvýšený počet potratov, znížený počet prežívajúcich mláďat a oneskorený vývoj mláďat. Klinický význam týchto zistení nie je jasný a je možné, že účinok na mláďatá bol spôsobený zanedbávaním zo strany samíc, ktoré boli vystavené zuklopentixolu.

#### Mutagenita a karcinogenita

Zuklopentixol nemá mutagénny alebo karcinogénny potenciál.

V štúdiu onkogenity u potkanov dávka 30 mg/kg denne počas dvoch rokov (najvyššia dávka) mala za následok mierne, nevýznamné zvýšenie incidencie mamárnych adenokarcinómov, adenómov ostrovčekovitých buniek pankreasu a karcinómov u samíc a parafolikulárnych karcinómov štítnej žľazy. Mierne zvýšenie incidencie týchto nádorov je obvyklým nálezom u D<sub>2</sub> antagonistov, ktoré u potkanov zvyšujú sekréciu prolaktínu. Fyziologické rozdiely medzi potkanmi a ľuďmi vo vzťahu k prolaktínu spôsobujú, že klinický význam týchto zistení zostáva nejasný, ale nepovažujú sa za prediktory rizika onkogenézy u pacientov.

#### Lokálna toxicita

Miestne poškodenie svalstva sa pozoruje po podaní vodných injekčných roztokov antipsychotík, vrátane zuklopentixolu. Miestne poškodenie svalstva sa však prejavuje po podaní vodných injekčných roztokov antipsychotík v oveľa väčšej miere ako po podaní olejových injekčných roztokov zuklopentixóliumacetátu a zuklopentixóliumdekanoátu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

Triglyceridy so stredne dlhým reťazcom.

## **6.2 Inkompatibility**

Zuklopentixóliumdekanoát sa môže miešať len s zuklopentixóliumacetátom, nakoľko sú obidva rozpustené v stredne nasýtených triacylglyceroloch.

Zuklopentixóliumdekanoát sa nesmie miešať s depotnými formami antipsychotík so sezamovým olejom ako vehikulom, nakoľko môže viesť k definitívnym zmenám farmakokinetických vlastností liečiv.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ampulky z bezfarebného skla (typ I) s objemom 1 ml.  
Veľkosť balenia: 1 x 1 ml alebo 10 x 1 ml.

Obsah ampulky sa má spotrebovať do 14 dní po prvom otvorení.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dánsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

68/0162/81-CS

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1981  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. mája 2009

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2026