

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zoleptil 25 mg
Zoleptil 50 mg
Zoleptil 100 mg
obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna obalená tableta Zoleptilu 25 mg obsahuje 25 mg zotepínu.
Jedna obalená tableta Zoleptilu 50 mg obsahuje 50 mg zotepínu.
Jedna obalená tableta Zoleptilu 100 mg obsahuje 100 mg zotepínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna obalená tableta Zoleptilu 25 mg obsahuje 14,71 mg monohydrátu laktózy, 1,12 mg tekutej glukózy a 28,1 mg sacharózy.
Jedna obalená tableta Zoleptilu 50 mg obsahuje 29,42 mg monohydrátu laktózy, 2,53 mg tekutej glukózy a 54,11 mg sacharózy.
Jedna obalená tableta Zoleptilu 100 mg obsahuje 58,85 mg monohydrátu laktózy, 4,42 mg tekutej glukózy a 101,37 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Zoleptil 25 mg sú biele okrúhle bikonvexné cukrom obalené tablety s priemerom 5,5 mm a polomerom zakrivenia 4,5 mm a s čiernou potlačou „Z 25“.
Zoleptil 50 mg sú biele okrúhle bikonvexné cukrom obalené tablety s priemerom 7 mm a polomerom zakrivenia 5,5 mm a s čiernou potlačou „Z 50“.
Zoleptil 100 mg sú biele okrúhle bikonvexné cukrom obalené tablety s priemerom 9 mm a polomerom zakrivenia 7 mm a s čiernou potlačou „Z 100“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zoleptil patrí medzi antipsychotiká, lieky, ktoré potláčajú psychotické príznaky, zmierňujú a odstraňujú halucinácie a bludy, zmätenosť a nepokoj.

Zoleptil je určený na liečbu schizofrénie.

Zoleptil pomáha pri úprave zmien myslenia a vnímania, pri stavoch zmätenosti, pri strate kontroly nad svojim správaním.

Zoleptil pomáha pri týchto príznakoch, vyskytujúcich sa v akútnych ale aj v chronických formách.

V prípade zlepšenia stavu Zoleptil pomáha pri prevencii recidívy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Dospelí

Účinná dávka sa pohybuje v rozpätí 75-300 mg denne. Ako začiatková dávka sa odporúča 25 mg trikrát denne. Dávka sa môže upraviť podľa klinického stavu pacienta až do maximálnej dávky 100 mg trikrát denne. Odporúča sa dávku zvyšovať vždy v intervale štyroch dní.

Neodporúča sa dávka vyššia ako 100 mg trikrát denne, pretože sa môže zvýšiť riziko epileptických záchvatov.

Pediatrická populácia

Zoleptil sa neodporúča u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

Starší pacienti a pacienti s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou

Začiatková dávka sa má znížiť na 25 mg dvakrát denne u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene. Dávka sa upravuje postupne, na základe tolerability a účinnosti na maximálnu dávku 75 mg dvakrát denne.

Spôsob podávania

Zoleptil sa užíva nezávisle od príjmu potravy.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna intoxikácia liekmi tlmiacimi CNS alebo alkoholom.
- Akútna dna. Podanie urikozurík môže zapríčiniť zvýšenie rizika tvorby obličkových kameňov.
- Dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvýšená mortalita u starších pacientov s demenciou

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách s atypickými antipsychotikami u pacientov s demenciou sa zistilo približne trojnásobné zvýšenie rizika cerebrovaskulárnych nežiaducich príhod. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko sa nedá vylúčiť ani pre iné antipsychotiká alebo ďalšie populácie pacientov. U pacientov s rizikovými faktormi pre cerebrovaskulárne príhody je potrebné Zoleptil používať s opatnosťou.

Zoleptil znižuje prah vzniku epileptických záchvatov a výsledky PMS poukazujú na prokonvulzívny účinok závislý od dávky. Zoleptil sa nemá používať na liečbu pacientov s epilepsiou v osobnej alebo rodinnej anamnéze, keď individuálny prínos neprevyšuje možné riziko. Údaje z kontrolovaných klinických štúdií preukázali, že frekvencia výskytu záchvatov v súvislosti s liečbou Zoleptilom pri podaní maximálnej dávky 300 mg za deň je asi 1 %. Celková dávka vyššia ako odporúčané maximum 300 mg denne môže závažne zvýšiť možný výskyt záchvatov. Preto sa odporúča neužívať dávky vyššie ako 300 mg denne. Je potrebné sa vyhnúť súčasnému podávaniu s inými antipsychotikami, pretože to môže viesť k ďalšiemu zníženiu prahu vzniku záchvatov. Opatrnosť je potrebná, ak dôjde k vysadeniu súčasne podávaného lieku tlmiaceho CNS.

V klinických štúdiách sa vyskytlo predĺženie QT intervalu závislé od dávky. Opatrnosť je potrebná pri podávaní Zoleptilu pacientom s rizikom arytmií, podobne aj pacientom so známym kardiovaskulárnym

ochorením alebo pacientom užívajúcim iný liek, ktorý môže predlžovať QT interval alebo u ktorého je riziko hypokaliémie. Pri liečbe pacientov z týchto skupín sa odporúča EKG vyšetrenie pred začiatkom liečby, aby sa vylúčili pacienti s prítomným predĺžením QT intervalu. Okrem EKG vyšetrenia je potrebné pred začatím liečby stanoviť elektrolyty (vápnik, draslík, sodík) a každú nerovnováhu korigovať a periodicky monitorovať, najmä pri každom zvýšení dávky. Pri každom zvyšovaní dávky je potrebné tiež EKG vyšetrenie. Zoleptil vedie k zvýšeniu srdcovej frekvencie, preto sa má používať s opatnosťou u pacientov s anginou pectoris spôsobenou ochorením koronárnych vencovitých tepien.

V súvislosti s užívaním antipsychotík boli hlásené prípady venózneho trombembolizmu (VTE). Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory pre VTE, je nutné identifikovať všetky rizikové faktory pre VTE pred, ako aj počas liečby Zoleptilom a prijať potrebné preventívne opatrenia.

Pri liečbe Zoleptilom rovnako ako aj u ostatných antipsychotík sa môže vyskytnúť malígny neuroleptický syndróm (NMS). Tento potenciálne fatálny syndróm zahŕňa svalovú rigiditu, hyperpyrexiu, stupor, nepravidelný tep a krvný tlak, zvýšenie plazmatickej hladiny kreatinínkinázy, myoglobínémie a akútne renálne zlyhanie. Pri výskyte NMS sa musia okamžite vysadiť všetky antipsychotiká vrátane Zoleptilu a je potrebné sa poradiť so špecialistom.

Rovnako ako iné lieky blokujúce α_1 -receptory, môže Zoleptil vyvolať ortostatickú hypotenziu, hlavne na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Pacienti sa majú upozorniť, aby z polohy ležmo vstávali pomaly a rovnako, ako pri podávaní iných neuroleptík, je potrebné pravidelne kontrolovať tlak krvi. Pri ortostatickej hypotenzii je potrebné dávku znížiť alebo dávku zvyšovať len veľmi pozvoľna. Anestézia môže tiež zvýšiť riziko hypotenzie. Zoleptil sa smie používať len s opatnosťou u pacientov s ťažkým srdcovým ochorením, vrátane ťažkej hypertenzie alebo zníženého srdcového výdaja.

Rovnako ako pri iných neuroleptikách môže dôjsť k zníženiu počtu bielych krviniek. Rozsiahle klinické skúsenosti so Zoleptilom poukazujú na to, že toto zníženie predstavuje minimálne riziko pre bezpečnosť pacienta. Ak vznikne podozrenie na zníženie počtu bielych krviniek (napr. výskyt infekcie), je potrebné vykonať laboratórne vyšetrenie a prípadne vykonať potrebné opatrenia.

U pacientov so zhoršenou funkciou pečene sa odporúča každý týždeň monitorovať funkciu pečene minimálne po dobu 3 mesiacov od začiatku liečby Zoleptilom.

U starších pacientov a pacientov so zníženou funkciou pečene alebo obličiek sa liečba začína nízkou dávkou a zvyšuje sa pozvoľna, maximálna dávka sa musí tiež redukovať (pozri časť 4.2).

Rovnako ako pri iných antipsychotikách, je potrebné pacienta upozorniť na možné zvýšenie telesnej hmotnosti a odporučiť mu diétny režim.

Ojedinele sa v priebehu klinických štúdií vyskytla neskorá dyskinéza, avšak súvislosť s liečbou sa nepreukázala. Ak sa neskorá dyskinéza vyskytne, je potrebné dávku všetkých antipsychotík znížiť alebo liečbu prerušiť.

Po náhlom prerušení liečby antipsychotikami sa vyskytli akútne príznaky z vysadenia, ktoré zahŕňali nauzeu, vracanie, potenie a nespavosť. Rovnako sa môže objaviť návrat psychotických symptómov a vyskytli sa aj poruchy zahŕňajúce mimovoľné pohyby (akatízia, dystónia a dyskinéza). Preto sa odporúča pozvoľné vysadzovanie lieku.

Zoleptil má anticholinergné vlastnosti a môže sa iba s opatnosťou podávať pacientom s hypertrofiou prostaty, retenciou moču, pri glaukóme s úzkym uhlom a paralytickom ileu.

Zoleptil má urikozurické vlastnosti, preto je potrebné u pacientov s dnou alebo hyperurikémiou v anamnéze začať liečbu Zoleptilom s opatrnosťou a ďalej je potrebné zabezpečiť dostatočnú diurézu až do doby, keď sa hladina kyseliny močovej vráti na normálnu úroveň. Rovnako ako pri iných urikozurikách, liečba Zoleptilom sa nesmie začať skôr ako 3 týždne po odznení akútneho záchvatu dny. Existuje teoretické riziko zvýšenej tvorby obličkových kameňov, preto sa Zoleptil nemá podávať pacientom s nefrolitiázou v anamnéze. V praxi je toto riziko veľmi malé.

Rovnako ako ostatné antipsychotiká, Zoleptil môže negatívne ovplyvniť telesnú termoreguláciu (hyperpyrexia alebo hypotermia).

Teoreticky môže Zoleptil spôsobiť zhoršenie zdravotného stavu u pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s nádorom drene nadobličiek (napr. feochromocytóm alebo neuroblastóm).

Glukóza

Zoleptil obsahuje tekutú glukózu. Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Laktóza

Zoleptil obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sacharóza

Zoleptil obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zoleptil má tlmivý účinok na CNS, preto sa musí podávať s opatrnosťou v kombinácii s inými rovnako pôsobiacimi liekmi. Antipsychotiká sú známe tým, že znižujú prah pre vznik epileptických záchvatov, pri Zoleptile bol po uvedení na trh preukázaný prokonvulzívny účinok závislý od dávky. V prípade potreby súbežného podávania vyšších dávok iného antipsychotika, môže dôjsť k ďalšiemu zníženiu prahu pre vznik záchvatov.

Zoleptil má významné alfa₁ blokujúce vlastnosti, preto sa vyžaduje opatrnosť pri súčasnom podávaní antihypertenzív vrátane niektorých anestetík. Vzhľadom na jeho účinok na alfa-adrenoceptory, súčasné podanie adrenalínu môže viesť k náhlemu poklesu krvného tlaku. Teoreticky môže dôjsť k zníženiu účinkov alfa-metyldopy, guanetidínu a klonidínu.

V štúdií s desipramínom sa nezistili žiadne klinické interakcie súvisiace s činnosťou izoenzýmu CYP 2D6, čo poukazuje na to, že interakcie Zoleptilu s antidepressívami a inými liekmi závislými na tomto izoenzýme sú nepravdepodobné.

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom použití fluoxetínu alebo diazepamu, môže dôjsť k zvýšeniu plazmatickej hladiny zotepínu a norzotepínu.

Klinické interakčné štúdie s antikonvulzívmi a lítiom sa neuskutočnili.

Príjem potravy po jednotlivých perorálnych dávkach Zoleptilu spôsobí 30 % oneskorenie objavenia sa Zoleptilu v krvnej plazme, avšak je nepravdepodobné, že by ovplyvnil absorpciu Zoleptilu pri chronickom podávaní.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Plazmatická koncentrácia lieku (AUC) bola v reprodukčných štúdiách na zvieratách všeobecne nižšia než u pacientov. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov.

Nepriamy prolaktínový a CNS sprostredkovaný účinok sa pozoroval u potkanov vrátane zníženia fertility a zvýšenia neonatálnej mortality. Nakoľko nie sú k dispozícii klinické štúdie u ľudí, Zoleptil sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ prínos pre matku prevýši potenciálne riziko pre dieťa.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby Zoleptilom užívať antikoncepciu.

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane zotepínu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Dojčenie

Pretože sa preukázalo vylučovanie Zoleptilu a jeho metabolitov do mlieka laktujúcich potkanov, matky užívajúce Zoleptil nemajú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zoleptil môže mať sedatívny účinok a negatívne môže ovplyvňovať mentálnu pozornosť. Pacienti sa majú upozorniť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje počas liečby Zoleptilom, pokiaľ sa nestanoví ich vnímavosť na tento účinok.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledovné nežiaduce účinky sa vyskytli najmenej v 4 prípadoch v súvislosti s liečbou Zoleptilom v klinických štúdiách a spontánne počas jeho intenzívneho klinického používania (približne 1,98 milióna liečených pacientov).

Nežiaduce účinky boli klasifikované podľa nasledovnej frekvencie výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Infekcie a nákazy

Veľmi časté: infekcia

Časté: flu-like syndróm

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: leukocytóza, leukopénia

Časté: výskyt abnormálnych krvných buniek, anémia, trombocytémia

Menej časté: trombocytopénia

Poruchy imunitného systému

Menej časté: alergická reakcia

Poruchy endokrinného systému:

Časté: zvýšenie hladiny prolaktínu

Menej časté: nežiaduca laktácia

Poruchy metabolizmu a výživy:

Časté: hyperglykémia, hypoglykémia, hyperlipidémia, hypourikémia

Psychické poruchy

Veľmi časté: nepokoj, anxieta, depresia, nespavosť

Časté: zmätenosť, hostilita, zníženie libida, nervozita

Menej časté: delírium

Poruchy nervového systému:

Veľmi časté: závraty, extrapyramídový syndróm (akatzia, dyskinézia, dystónia, parkinsonizmus), bolesť hlavy, somnolencia

Časté: kŕče, dysautómia, poruchy reči, synkopa

Menej časté: amnézia, ataxia, stimulácia CNS, kóma, hypostézia, myoklonus, malígny neuroleptický syndróm

Poruchy oka:

Veľmi časté: neostré videnie.

Časté: konjunktivitída

Poruchy ucha a labyrintu: vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Veľmi časté: tachykardia

Časté: arytmie

Menej časté: bradykardia, palpitácie.

Neznáme: žilový tromboembolizmus vrátane prípadov pľúcneho embolizmu a prípady hlbokkej venózne trombozy

Poruchy ciev

Veľmi časté: hypotenzia

Časté: hypertenzia, posturálna hypotenzia

Veľmi zriedkavé: šok

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Veľmi časté: rinitída

Časté: zhoršenie kašľa, dyspnoe

Menej časté: epistaxa

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté: zápcha, suchosť v ústach, dyspepsia, zvýšená salivácia

Časté: bolesť brucha, anorexia, zvýšenie chuti do jedla, hnačky, nauzea, vracanie

Menej časté: ileus, zväčšenie brucha

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi časté: potenie

Časté: akné, suchá koža, vyrážka

Menej časté: alopecia, fotosenzitivita

Poruchy kostrovej, svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: artralgia, ochorenia kĺbov, myalgia

Menej časté: myasténia

Poruchy obličiek a močových ciest:

Časté: inkontinencia moču

Menej časté: retencia moču

Stravy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období

Menej časté: poruchy menštruácie

Neznáme: neonatálny abstinenčný syndróm (pozri časť 4.6)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté: impotencia

Menej časté: abnormálna ejakulácia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: asténia, zimnica, bolesť

Časté: bolesť na hrudníku, horúčka, nevoľnosť, edém, smäd

Menej časté: edém tváre, hypotermia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté: zmeny sedimentácie, zmeny na EEG, zvýšené hodnoty funkčných testov pečene, zvýšenie hmotnosti

Časté: zvýšenie kreatinínu, zmena na EKG, zníženie hmotnosti

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

Symptómy predávkovania: Predávkovanie môže mať za následok nadmerné farmakologické účinky, ako sú hypotenzia, tachykardia, arytmie, agitácia, výrazné motorické extrapyramídové účinky, hypotermia, hypertermia, epileptický záchvat, respiračná depresia, stupor alebo kóma.

V prípade predávkovania sa musí vziať do úvahy možný viacnásobný príjem liekov.

Liečba predávkovania: Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre Zoleptil, preto sa musia zaviesť všetky nevyhnutné podporné opatrenia. Je potrebné zabezpečiť a udržiavať voľné dýchacie cesty a adekvátnu oxygenáciu a ventiláciu. Je treba zvážiť výplach žalúdka (po endotracheálnej intubácii v prípade, že je pacient v bezvedomí) a podanie aktívneho uhlia spolu s laxatívami. Ihneď sa má zabezpečiť monitorovanie srdcovej činnosti, s nepretržitým sledovaním EKG na zistenie možných arytmií. Pri hypotenzii a kolapse obehu treba zvýšiť objem plazmy a zabezpečiť ďalšie vhodné opatrenia.

V prípade, že sa na podporu vaskulárnej činnosti použili sympatomimetiká, nemá sa používať adrenalin a dopamín, pretože beta-stimulácia kombinovaná s α_1 -antagonistami spolu so Zoleptilom môže zhoršiť hypotenziu. Srdcové arytmie môžu byť potlačené korekciou cirkulácie a porúch metabolizmu, pokiaľ však sú pretrvávajúce alebo život ohrozujúce, je potrebná vhodná antiarytmická liečba. V prípade vážnych extrapyramidových príznakov je potrebné anticholinergická liečba. Pri epileptických záchvatoch sa podáva diazepam intravenózne, najlepšie v emulznej forme (je potrebné zabezpečiť zariadenie na umelé dýchanie a odborníka pre prípad ťažkostí s dýchaním). Stály lekársky dohľad a monitorovanie stavu pacienta sa má zabezpečiť až do pacientovho zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, antipsychotiká, ATC kód: N05AX11.

Mechanizmus účinku

Antipsychotický účinok zotepínu je s veľkou určitosťou sprostredkovaný znížením CNS dopamínových funkcií cez vzájomný vzťah oboch D1 a D2 receptorov. Zotepín sa tiež viaže na štyri 5- hydroxytryptamínové (5-HT) podtypy, hlavne 5-HT_{2A} 5-HT_{2C} a nedávno objavené 5-HT₆ a 5-HT-receptory. Zotepín sa viaže na alfa-adrenoceptory a histamínové H₁ receptory. Tiež inhibuje spätné vychytávanie noradrenalinu, ktoré môže čiastočne kompenzovať alfa₁-adrenergný antagonistický účinok zotepínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zotepín sa dobre absorbuje, vo veľkej miere podlieha metabolizácii „prvým prechodom pečeňou“, najvyššia plazmatická hladina sa dosahuje po 2 až 3 hodinách, po čom nasleduje jej multifázové zníženie s eliminačným polčasom 14 hodín. Lineárne kinetiky demonštrujú dávku od 25 do 100 mg koncentrácie zotepínu, pričom eliminačný polčas nie je ovplyvnený zmenou dávky a podľa veľkosti dávky proporcionálne rastú hladiny plazmatickej koncentrácie. Koncentrácie zotepínu sú približne trikrát vyššie ako ekvipotentný metabolit norzotepín, ktorý má podobný časový interval.

Starší pacienti a pacienti s hepatálnymi a renálnymi dysfunkciami majú dvoj až trojnásobne vyššie plazmatické hladiny zotepínu v porovnaní s mladými, zdravými dobrovoľníkmi. V závislosti od pohlavia, údaje z klinických štúdií poukazujú na tendenciu vyšších plazmatických koncentrácií u zdravých žien. Po jednotlivých dávkach ale pri rovnovážnom stave už nedochádzalo k zmenám v závislosti od pohlavia. Pri podávaní Zoleptilu trikrát denne pacientom so schizofréniou sa dosiahol ustálený stav za 4 dni. C_{max} a AUC boli tri až štyrikrát vyššie v rovnovážnom stave, čo zodpovedalo očakávanej akumulácii na základe pozorovaných eliminačných hodnôt. V rovnovážnom stave bola C_{max} najmenej 2-krát vyššia než C_{min} a farmakokinetika zotepínu bola všeobecne konzistentná s lineárnou kinetikou. Plazmatické koncentrácie norzotepínu tvorili približne 30 % z koncentrácie zotepínu.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 97 % u zotepínu a norzotepínu (farmakologicky aktívny metabolit zotepínu), relatívne nízka plazmatická koncentrácia dokazuje, že nedochádza po liekovej interakcii k vytiesňovaniu z väzby na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

In vitro hepatálne mikrozomálne štúdie poukázali na CYP1A2 a CYP3A4, ktoré sú hlavnými izoenzymami cytochrómu P450 zodpovednými za metabolizmus zotepínu. Nepozorovali sa žiadne farmakokinetické interakcie pri podávaní zotepínu spolu s desipramínom, čo potvrdzuje, že CYP2D6 nemá žiadnu účasť pri metabolizme zotepínu.

Eliminácia

Zotepín sa nevylučuje nezmenený v signifikantných množstvách, ale sa premieňa na neaktívne polárne metabolity, ktoré boli identifikované ako konjugáty hydroxylových, demetylových a S-oxidových derivátov. Metabolity sa vylučujú močom a stolicou (v pomere 4:6).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie účinkov podania jednorazovej dávky zotepínu sa vykonali na myšiach, potkanoch, psoch a králikoch a štúdie opakovaného podávania lieku sa vykonali na psoch počas jedného roku a na králikoch počas dvoch rokov. Dvojročná štúdia na potkanoch bola kombinovanou štúdiou toxicity a karcinogenity, samostatná štúdia karcinogenity sa vykonala na myšiach. Dodatočne sa vykonali aj *in vivo* a *in vitro* štúdie genotoxicity. Reprodukčné štúdie sa vykonali na potkanoch a králikoch. Toxikologické reakcie vyvolané zotepínom boli v tomto predklinickom programe konzistentné s účinkami ostatných antipsychotík. Nezistil sa žiaden dôkaz toxicity na oči, krv, mutagenitu, karcinogenitu alebo teratogenitu. Hodnoty plazmatickej hladiny AUC zotepínu boli v predklinických štúdiách všeobecne vyššie ako tie, ktoré sa pozorovali u pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
hyprolóza
stearát horečnatý
kukuričný škrob
sacharóza
dihydrogenfosforečnan draselný
makrogol 20 000
povidón 40
tekutá glukóza
uhličitan vápenatý
karnaubský vosk
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

42 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte na suchom mieste pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC blister

Veľkosť balenia: 30 obalených tabliet.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA
Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Zoleptil 25 mg: 68/0148/99-S
Zoleptil 50 mg: 68/0149/99-S
Zoleptil 100 mg: 68/0150/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.októbra 1999
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. mája 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025