

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Clopixol Acuphase**, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg octanu zuklopentyksolu (*Zuclophenthixoli acetat*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, żółtawy, jednorodny olej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Początkowe leczenie ostrych psychoz, w tym manii oraz zaostrzenia przewlekłych psychoz.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

##### Dorośli

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta.

Dawka zwykle wynosi od 50 mg do 150 mg (1 do 3 ml) podana domięśniowo, w razie potrzeby dawkę można powtarzać, najlepiej w odstępie 2 do 3 dni. U niektórych pacjentów wymagane może być dodatkowe wstrzyknięcie po 24 lub 48 godzinach po pierwszym podaniu.

Octan zuklopentyksolu nie jest przeznaczony do długoterminowego podawania i leczenie nie może trwać dłużej niż dwa tygodnie. Maksymalna skumulowana dawka podczas jednego kursu leczenia nie może być większa niż 400 mg, a liczba wstrzyknięć – większa niż cztery.

W leczeniu podtrzymującym należy kontynuować terapię podając zuklopentyksol doustnie lub dekanonian zuklopentyksolu domięśniowo, zgodnie z poniższymi zaleceniami.

##### *1) Zmiana na postać doustną dichlorowodoru zuklopentyksolu*

Dwa do trzech dni po ostatnim wstrzyknięciu octanu zuklopentyksolu pacjentowi, którego leczono octanem zuklopentyksolu w dawce 100 mg, należy rozpocząć podawanie dichlorowodoru zuklopentyksolu doustnie w dawce wynoszącej około 40 mg na dobę, jeśli to możliwe w dawkach podzielonych. W razie potrzeby dawkę można zwiększać o 10-20 mg co 2 do 3 dni do dawki 75 mg na dobę lub większej.

## *2) Zmiana z octanu zyklopentyksolu na dekanonian zyklopentyksolu*

Równocześnie z (ostatnim) wstrzyknięciem octanu zyklopentyksolu (100 mg) należy podać domięśniowo 200-400 mg (1 do 2 ml) dekanonianu zyklopentyksolu w roztworze o stężeniu 200 mg/ml. Następnie należy powtarzać wstrzyknięcie dekanonianu zyklopentyksolu co dwa tygodnie. Wymagane mogą być większe dawki lub krótsze odstępy czasu między wstrzyknięciami.

Octan zyklopentyksolu i dekanonian zyklopentyksolu można mieszać w strzykawce i podawać w jednym wstrzyknięciu.

Kolejne dawki dekanonianu zyklopentyksolu i odstępy czasu między wstrzyknięciami należy ustalać zgodnie z odpowiedzią pacjenta na leczenie.

### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku może być konieczne zmniejszenie dawki. Maksymalna dawka podana w jednym wstrzyknięciu powinna wynosić 100 mg.

### Dzieci

Nie zaleca się stosowania leku Clopixol Acuphase u dzieci ze względu na brak doświadczenia klinicznego.

### Zaburzenie czynności nerek

Pacjentom z zaburzeniem czynności nerek można podawać Clopixol Acuphase w zwykle stosowanych dawkach.

### Zaburzenie czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni otrzymywać połowę zalecanej dawki i, jeśli to możliwe, wskazane jest oznaczanie stężenia leku w surowicy.

### Sposób podawania

Clopixol Acuphase podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym do górnego zewnętrznego kwadrantu pośladka. Jeśli objętość wstrzykiwanego leku jest większa niż 2 ml, podzieloną dawkę należy wstrzyknąć w dwa różne miejsca. Miejscowa tolerancja jest dobra.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zapaść krążeniowa, ograniczona świadomość bez względu na etiologię (np. zatrucie alkoholem, barbituranami lub opioidami), śpiączka.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas stosowania każdego leku neuroleptycznego może wystąpić złośliwy zespół neuroleptyczny (hipertermia, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości, niestabilność autonomicznego układu nerwowego). Zagrożenie jest zapewne większe po silniej działających lekach. Zgony obserwuje się przede wszystkim u pacjentów z istniejącym wcześniej organicznym zespołem mózgowym, upośledzeniem umysłowym oraz nadużywających opioidy i alkohol.

Leczenie: Odstawienie leku neuroleptycznego. Leczenie objawowe oraz podtrzymujące czynności życiowe. Pomocne może być podawanie dantrolenu i bromokryptyny.

Objawy mogą się utrzymywać przez ponad tydzień po odstawieniu doustnych leków neuroleptycznych, a nawet nieco dłużej, gdy stosowano postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot).

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków neuroleptycznych należy zachować ostrożność podczas podawania octanu zyklopentyksolu pacjentom z organicznym zespołem mózgowym, drgawkami oraz ciężką chorobą wątroby.

Tak jak to opisano w przypadku innych leków psychotropowych, octan zuklopentyksolu może wpływać na stężenie insuliny i glukozy we krwi, co wymaga korekty leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów chorujących na cukrzycę.

Jak inne leki należące do grupy środków przeciwpsychotycznych, octan zuklopentyksolu może powodować wydłużenie odstępu QT. Utrzymujące się wydłużenie odstępu QT może zwiększać ryzyko wystąpienia złośliwych zaburzeń rytmu serca. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania octanu zuklopentyksolu u osób podatnych na takie zaburzenia (z hipokaliemią, niedoborem magnezu we krwi lub skłonnością genetyczną) oraz u pacjentów z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, np. wydłużeniem odstępu QT, istotną bradykardią (<50 uderzeń/minutę), świeżym ostrym zawałem mięśnia sercowego lub zaburzeniami rytmu serca. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków przeciwpsychotycznych (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których stosuje się leki przeciwpsychotyczne, zgłaszano przypadki żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). U osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często stwierdza się nabyte czynniki ryzyka rozwoju żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej, dlatego przed i w trakcie leczenia octanem zuklopentyksolu należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby i podjąć działania prewencyjne.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

##### *Mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane*

Podczas stosowania niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z demencją, zaobserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Występowania zwiększonego ryzyka nie można wykluczyć, gdy stosowane są inne leki przeciwpsychotyczne lub w innych populacjach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania octanu zuklopentyksolu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

##### *Zwiększone ryzyko zgonów u pacjentów w podeszłym wieku z demencją*

Na podstawie dwóch dużych badań obserwacyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z demencją, stosujących leki przeciwpsychotyczne, w porównaniu z osobami niestosującymi powyższych leków. Dostępne dane są niewystarczające, by w sposób wiarygodny oszacować dokładnie ryzyko, a przyczyna zwiększonego ryzyka nie jest znana.

Octan zuklopentyksolu nie jest przeznaczony do leczenia zaburzeń zachowania związanych z demencją.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Skojarzenia leków wymagające ostrożności

Octan zuklopentyksolu może nasilać hamujące działanie alkoholu oraz barbituranów i innych leków o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy.

Leki neuroleptyczne mogą nasilać lub zmniejszać działanie leków przeciwnadciśnieniowych; zmniejszeniu ulega efekt hipotensyjny guanetydyny i innych leków o podobnym działaniu.

Równoczesne stosowanie leków neuroleptycznych i związków litu zwiększa ryzyko neurotoksyczności.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i leki neuroleptyczne wzajemnie hamują swoje procesy metaboliczne.

Zuklopentyksol może redukować działanie lewodopy oraz działanie leków adrenergicznych.

Jednoczesne stosowanie metoklopramidu i piperazyny zwiększa ryzyko objawów pozapiramidowych.

Ponieważ zuklopentyksol jest częściowo metabolizowany przy udziale CYP2D6, równoczesne stosowanie leków o znanym działaniu hamującym ten enzym może zmniejszyć klirens zuklopentyksolu.

Wydłużenie odstępu QT związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych może się zwiększyć podczas podawania w skojarzeniu innych leków, o których wiadomo, że znacząco wydłużają odstęp QT. Należy unikać podawania w skojarzeniu takich leków. Dotyczy to następujących grup terapeutycznych:

- leków przeciwartmicznych klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid);
- niektórych leków przeciwpsychotycznych (np. tiorydazyna);
- niektórych antybiotyków makrolidowych (np. erytromycyna);
- niektórych leków przeciwhistaminowych (np. terfenadyna, astemizol);
- niektórych antybiotyków chinolonowych (np. gatyfloksacyna, moksifyloksacyna).

Powyższa lista nie jest kompletna i należy także unikać stosowania innych leków o znanym działaniu istotnie wydłużającym odstęp QT (np. cyzapryd, lit).

Leki, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, takie jak tiazydowe leki moczopędne (hipokaliemia) oraz leki mogące powodować zwiększenie stężenia zuklopentyksolu w osoczu, powinny być również stosowane z zachowaniem ostrożności, ponieważ mogą zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT i złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Octanu zuklopentyksolu nie należy podawać w okresie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu.

Ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne (włącznie z zuklopentyksolem) w trzecim trymestrze ciąży powoduje ryzyko wystąpienia u noworodków działań niepożądanych, obejmujących objawy pozapiramidowe i/lub objawy odstawienia, które mogą się różnić ciężkością i czasem trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, drżenia, senności, zespołu zaburzeń oddechowych, zaburzeń w karmieniu. W związku z tym stan noworodków powinien być dokładnie monitorowany.

Badania nad wpływem na rozród, wykonane na zwierzętach, wykazały szkodliwe działanie na proces reprodukcji (patrz punkt 5.3).

##### Karmienie piersią

Stężenie zuklopentyksolu w mleku matki jest małe i nie należy oczekiwać, by lek podawany w dawkach leczniczych wywierał działanie na niemowlę. Dawka spożywana przez niemowlę wynosi poniżej 1% dawki przyjmowanej przez matkę, wyrażonej w mg/kg mc. Podczas leczenia octanem zuklopentyksolu kobieta może kontynuować karmienie piersią, jeśli jest to istotne z klinicznego punktu widzenia. Zaleca się jednak obserwację niemowlęcia, zwłaszcza w pierwszych 4 tygodniach po urodzeniu.

##### Płodność

Informowano o występowaniu u ludzi takich działań niepożądanych jak hiperprolaktynemia, mlekotok, brak miesiączki, zaburzenia erekcji i ejakulacji (patrz punkt 4.8). Działania te mogą mieć niekorzystny wpływ na kobiecą czy męską aktywność płciową i płodność.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki (jeśli to możliwe) lub odstawienie leku, gdy wystąpią klinicznie znaczące objawy hiperprolaktynemii, mlekotoku, braku miesiączki lub zaburzenia seksualne. Działania te przemijają po odstawieniu leku.

Podawanie zyklopentyksolu szczurom obu płci związane było z niewielkim opóźnieniem w podejmowaniu zachowań seksualnych u zwierząt. W badaniu, podczas którego zyklopentyksol podawany był z pokarmem zaobserwowano zaburzenia krycia i zmniejszenie liczebności miotów.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Octan zyklopentyksolu jest lekiem o działaniu uspokajającym.

U pacjentów, którym przepisano leki psychotropowe, można spodziewać się pewnego zaburzenia zdolności koncentracji. Należy ich zatem poinformować o możliwości zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest zależna od dawki. Częstość występowania oraz nasilenie są największe we wczesnej fazie leczenia i ulegają zmniejszeniu w miarę jego kontynuacji.

Mogą wystąpić zaburzenia ruchowe, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu leku i we wczesnej fazie leczenia. W większości przypadków takie działania niepożądane można opanować farmakologicznie, zmniejszając dawkę i (lub) podając leki przeciw parkinsonizmowi. Nie zaleca się rutynowego profilaktycznego stosowania leków przeciw parkinsonizmowi.

Leki przeciw parkinsonizmowi nie zmniejszają dyskinez późnych, a mogą je nawet nasilać. W takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki lub, w razie możliwości, zaprzestanie podawania leku. W uporczywej akatyzi pomocne może być stosowanie pochodnej benzodiazepiny lub propranololu.

Częstość występowania działań niepożądanych wyliczono na podstawie danych z literatury oraz ze zgłoszeń spontanicznych.

Częstość występowania zdefiniowano jako:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznaną częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała
	Rzadko	Hiperglikemia, upośledzona tolerancja glukozy, hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna, depresja, lęk, nerwowość, nieprawidłowe marzenia senna, pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego
	Niezbyt często	Apatia, koszmary senna, zwiększenie popędu płciowego, stany splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, akatyza, hiperkinezja, hipokinezja.

	Często	Drżenie, dystonia, hipertonia, zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia uwagi, amnezja, nieprawidłowy chód.
	Niezbyt często	Dyskinezy późne, hiperrefleksja, dyskineza, parkinsonizm, omdlenie, ataksja, zaburzenia mowy, hipotonia, drgawki, migrena
	Bardzo rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia akomodacji, nieprawidłowe widzenie
	Niezbyt często	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, rozszerzenie źrenic
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Przeculica słuchowa, szum w uszach
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia, kołatanie serca
	Rzadko	Wydłużenie odstępu QT (w EKG)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie, uderzenia gorąca
	Bardzo rzadko	Żyłna choroba zatorowo-zakrzepowa (w tym przypadki zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Przekrwienia i obrzęk błony śluzowej nosa, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Często	Ślinotok, zaparcia, wymioty, niestrawność, biegunka
	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności, wzdęcie z oddawaniem gazów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nasilone pocenie się, świąd
	Niezbyt często	Wysypka, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, łojotok, zapalenie skóry, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowy
	Niezbyt często	Sztywność mięśni, szczykościsk, kręcz szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia oddawania moczu, zatrzymanie moczu, wielomocz

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Częstość nieznana	Zespół odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia wytrysku, zaburzenia wzwodu, zaburzenia orgazmu u kobiet, suchość pochwy
	Rzadko	Ginekomastia, mlekotok, brak miesiączki, priapizm.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia, zmęczenie, złe samopoczucie, dolegliwości bólowe
	Niezbyt często	Pragnienie, reakcje w miejscu podania, hipotermia, gorączka

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, również w przypadku octanu zulkloentyksolu informowano o rzadkich przypadkach wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeniach rytmu – migotaniu komór, częstoskurczu komorowym, *torsade de pointes* oraz nagłych niewyjaśnionych zgonach (patrz punkt 4.4).

Nagłemu zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego zawierającego octan zulkloentyksolu mogą towarzyszyć objawy odstawienia. Najczęściej są to: nudności, wymioty, brak łaknienia, biegunka, wyciek wodnisty z nosa, pocenie się, bóle mięśniowe, parestezje, bezsenność, niepokój, lęk i pobudzenie. Pacjenci mogą także odczuwać zawroty głowy, nasilone odczucia ciepła lub chłodu oraz drżenie. Objawy zazwyczaj rozpoczynają się 1 do 4 dni od momentu odstawienia leku i słabną w ciągu 7-14 dni.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C,  
PL- 02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **4.9 Przedawkowanie**

Ze względu na drogę podawania przedawkowanie jest mało prawdopodobne.

#### Objawy

Senność, śpiączka, objawy pozapiramidowe, drgawki, wstrząs, hipertermia lub hipotermia.

Informowano o zmianach w EKG, wydłużeniu odstępu QT, *torsade de pointes*, zatrzymaniu akcji serca i komorowych zaburzeniach rytmu, gdy lek podano w nadmiernej dawce w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu na serce.

#### Leczenie

Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Należy zastosować leczenie podtrzymujące czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Nie należy podawać

adrenaliny, ponieważ może to spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpią drgawki można stosować diazepam, a w razie zaburzeń ruchowych – biperiden.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

#### Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwpsychotyczne – pochodne tioksantenu.

Kod ATC: N 05 AF 05.

#### Mechanizm działania

Zuklopentyksol jest lekiem neuroleptycznym należącym do grupy pochodnych tioksantenu.

Działanie przeciwpsychotyczne leków neuroleptycznych związane jest z blokowaniem receptorów dopaminergicznych, choć rolę może też odgrywać blokada receptorów 5-HT (5-hydrokсыtryptaminy). *In vitro* zuklopentyksol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>, receptorów α<sub>1</sub>-adrenergicznych oraz do receptorów 5-HT<sub>2</sub>, ale nie wykazuje powinowactwa do cholinergicznych receptorów muskarynowych. Wykazuje słabe powinowactwo do receptorów histaminowych (H<sub>1</sub>) i nie działa hamująco na receptory α<sub>2</sub>-adrenergiczne.

*In vivo* powinowactwo do miejsc wiązania D<sub>2</sub> jest większe niż powinowactwo do receptorów D<sub>1</sub>. We wszystkich badaniach behawioralnych działania neuroleptycznego (hamowania receptorów dopaminergicznych) udowodniono, że zuklopentyksol jest silnie działającym lekiem neuroleptycznym. W modelach badań *in vivo* stwierdzono korelację między powinowactwem do miejsc wiązania receptorów dopaminergicznych D<sub>2</sub> *in vitro* a średnimi dobowymi dawkami środków przeciwpsychotycznych.

Jak większość innych neuroleptyków zuklopentyksol zwiększa stężenie prolaktyny w surowicy.

Badania farmakologiczne wykazały wyraźne działanie 4 godziny po parenteralnym podaniu roztworu olejowego octanu zuklopentyksolu. Nieco bardziej zaznaczone działanie stwierdzono w okresie od jednego do trzech dni po wstrzyknięciu. W następnych dniach działanie szybko słabło.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W zastosowaniu klinicznym octan zuklopentyksolu przeznaczony jest do początkowego leczenia ostrych psychoz, manii i zaostrzenia przewlekłych zaburzeń psychiatrycznych.

Pojedyncze wstrzyknięcie octanu zuklopentyksolu zapewnia wyraźne i szybkie zmniejszenie objawów psychiatrycznych. Działanie utrzymuje się przez 2 do 3 dni i na ogół wystarczy jedno lub dwa wstrzyknięcia, po których można przestawić pacjenta na leczenie postacią doustną lub o przedłużonym uwalnianiu (depot).

Zuklopentyksol powoduje znaczne zmniejszenie nasilenia lub całkowite wyeliminowanie osiowych objawów schizofrenii, takich jak omamy, urojenia i zaburzenia myślenia oraz wywiera duży wpływ na towarzyszące objawy, takie jak wrogość, podejrzliwość, pobudzenie i agresywne zachowanie.

Zuklopentyksol wywołuje przejściowe, zależne od dawki uspokojenie polekowe (sedację). Zazwyczaj taka początkowa sedacja jest korzystna w ostrej fazie psychozy, ponieważ pacjent uspokaja się w okresie poprzedzającym ujawnienie się działania przeciwpsychotycznego. Nieswoiste uspokojenie polekowe pojawia się wkrótce po wstrzyknięciu, jest duże po 2 godzinach i osiąga maksymalne nasilenie po około 8 godzinach. Następnie znacznie się zmniejsza i pozostaje niewielkie pomimo powtórnego wstrzyknięcia.

Octan zuklopentyksolu jest szczególnie użyteczny w leczeniu pacjentów, którzy są pobudzeni, niespokojni, wykazują przejawy wrogości lub agresywne zachowanie.



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

W drodze estryfikacji zuklopentyksolu kwasem octowym zuklopentyksol zostaje przekształcony w bardziej lipofilną substancję – octan zuklopentyksolu. Rozpuszczony w oleju i wstrzyknięty domięśniowo ester powoli dyfunduje z oleju do fazy wody ustrojowej, gdzie jest szybko hydrolizowany i uwalnia substancję czynną – zuklopentyksol.

Po podaniu domięśniowym lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 24-48 godzin (średnio 36 godziny). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku z osocza (odzwierciedlający uwalnianie z postaci depot) wynosi około 32 godziny.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji ( $V_d$ )<sub>β</sub> wynosi około 20 l/kg mc. Lek wiąże się z białkami osocza w około 98-99%.

### Metabolizm

Metabolizm zuklopentyksolu przebiega trzema głównymi drogami – sulfoksydacji, N-dealkilacji w łańcuchu bocznym i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Metabolity nie mają działania psychofarmakologicznego. Zuklopentyksol przeważa ilościowo nad metabolitami w mózgu i innych tkankach.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2\beta}$ ) wynosi około 20 godzin, a średnia wartość klirensu układowego ( $Cl_s$ ) – około 0,86 l/min.

Zuklopentyksol jest wydalany głównie z kałem, ale w pewnym stopniu (około 10%) również z moczem. Zaledwie około 0,1% dawki jest wydalane w niezmienionej postaci z moczem, co oznacza, że lek praktycznie nie obciąża nerek.

U karmiących piersią kobiet zuklopentyksol wydziela się w niewielkiej ilości do mleka. W stanie stacjonarnym, przed podaniem kolejnej dawki, średni stosunek stężenia w mleku do stężenia w surowicy u kobiet leczonych doustnie lub lekiem w postaci dekanonianu wynosił około 0,29.

### Liniowość

Kinetyka ma charakter liniowy. Średnie maksymalne stężenie zuklopentyksolu w surowicy, po podaniu dawki 100 mg octanu zuklopentyksolu, wynosi około 102 nmol/l (41 ng/ml). Trzy dni po wstrzyknięciu stężenie w surowicy wynosi około 1/3 wartości maksymalnej, tzn. 35 nmol/l (14 ng/ml).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Parametry farmakokinetyczne są niezależne od wieku pacjentów.

### Zaburzenie czynności nerek

Na podstawie przedstawionej powyżej charakterystyki eliminacji można uznać, że zaburzenie czynności nerek nie powinno wywierać wpływu na stężenie leku macierzystego w surowicy.

### Zaburzenie czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych.

### Polimorfizm

Badanie wykonane *in vivo* wykazało, że część szlaków metabolicznych podlega genetycznemu polimorfizmowi oksydacji sparteiny/debryzochiny (CYP2D6).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### Toksyczność ostra

Zuklopentyksol wykazuje małą toksyczność ostrą.

### Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej nie wykazały wyników mających znaczenie w terapeutycznym stosowaniu zyklopentyksolu.

### Toksyczność dotycząca rozrodu

W badaniach obejmujących trzy pokolenia szczurów zaobserwowano opóźnienie w podejmowaniu zachowań seksualnych u zwierząt. Jeśli jednak dochodziło do parzenia się zwierząt, nie stwierdzano działania leku na płodność. Zaobserwowano zaburzenia krycia i zmniejszenie liczebności miotów w badaniu, podczas którego zyklopentyksol podawany był z pokarmem.

Badania dotyczące rozrodu zwierząt nie wykazały działań toksycznych na płód ani działań teratogennych. W badaniach wykonanych u szczurów w okresie około- i pourodzeniowym, podawanie dawek 5 i 15 mg/kg na dobę spowodowało zwiększenie liczby urodzeń martwych płodów, zmniejszenie przeżywalności noworodków i ich opóźniony rozwój.

Znaczenie kliniczne tych wyników jest niejasne i być może działanie na nowo narodzone zwierzęta było wynikiem zaniedbania przez matki, narażone na toksyczne dla nich dawki zyklopentyksolu.

### Mutagenność i potencjalne działanie rakotwórcze

Zyklopentyksol nie ma potencjalnego działania mutagennego ani rakotwórczego.

U szczurów badanie potencjalnego działania rakotwórczego dawki 30 mg/kg mc./dobę podawanej przez dwa lata (maksymalna dawka) wykazało niewielkie, statystycznie nieistotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka sutka oraz gruczolaka i raka komórek wysp trzustkowych (Langerhansa) u samic oraz raka pęcherzykowego tarczycy. Niewielkie zwiększenie zapadalności na te nowotwory często stwierdza się po podaniu antagonistów receptorów D<sub>2</sub>, które zwiększają wydzielanie prolaktyny, gdy podaje się je szczurom. Różnice fizjologiczne między organizmami szczura i człowieka, dotyczące prolaktyny sprawiają, że znaczenie kliniczne tych wyników jest niejasne. Przyjmuje się jednak, że nie świadczą one o zagrożeniu działaniem rakotwórczym u ludzi.

### Miejscowe działanie toksyczne

Miejscowe uszkodzenie mięśni obserwuje się po wstrzyknięciu roztworów wodnych leków neuroleptycznych, w tym zyklopentyksolu. Podanie roztworów wodnych neuroleptyków wywołuje znacznie większe uszkodzenie mięśni niż podanie roztworów olejowych octanu zyklopentyksolu i dekanonianu zyklopentyksolu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Olej roślinny (triglicerydy o średniej długości łańcucha).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Octan zyklopentyksolu wolno mieszać wyłącznie z dekanonianem zyklopentyksolu, który również jest rozpuszczony w oleju roślinnym zawierającym triglicerydy o średniej długości łańcucha.

Octanu zyklopentyksolu nie wolno mieszać z postaciami o przedłużonym uwalnianiu (depot), w których jako *vehiculum* użyto oleju sezamowego, ponieważ powoduje to zmiany właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Chronić przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z bezbarwnego szkła o pojemności 1 ml.  
Pudełka tekturowe zawierają 5 ampulek po 1 ml.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
DK-2500 Valby  
Dania

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1269

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.01.1991  
09.07.2008  
30.01.2014

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.07.2020