

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cisordinol-Acutard 50 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zuclopendixoli acetat 50 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, nažloutlý olejový roztok prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Úvodní terapie akutních psychóz, včetně mánie, a exacerbace chronických psychóz.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Dávkování má být individuálně nastaveno dle stavu pacienta.

Dávka se obvykle nachází v rozmezí 50-150 mg (1-3 ml) a podává se ve formě intramuskulární injekce. Dávku je možno zopakovat v časovém intervalu 2-3 dnů. U některých pacientů může být nezbytné podat druhou dávku za 24 až 48 hodin po první dávce.

Zuklopendixol-acetát není určen k dlouhodobé léčbě. Délka léčby nemá přesáhnout 2 týdny. Maximální celková dávka podaná během jedné léčebné kúry nemá být vyšší než 400 mg a počet injekcí nemá přesáhnout čtyři.

Udržovací terapie má pokračovat perorálním zuklopendixolem nebo depotními intramuskulárními injekcemi (zuklopendixol-dekanoát) dle následujícího schématu:

1) Přejít na zuklopendixol v perorální formě

2-3 dny po poslední injekční aplikaci 100 mg zuklopendixol-acetátu se pacientovi podá zuklopendixol v perorální formě v dávce 40 mg denně. Tato dávka může být rozdělena do dílčích dávek. V případě nutnosti je dávku možno zvýšit po 10-20 mg každé 2-3 dny na 75 mg denně i více.

2) Přejít na zuklopendixol-dekanoát

Současně s poslední injekcí zuklopendixol-acetátu (100 mg) je možné podat intramuskulárně 200-400 mg (1-2 ml, 200 mg/ml) zuklopendixol-dekanoátu. Injekci je možno aplikovat opakovaně každé 2 týdny. Někdy může být nezbytné zvýšit dávku nebo zkrátit dávkovací interval.

Zuklopendixol-acetát a zuklopendixol-dekanoát mohou být smíchány v jedné injekční stříkačce a mohou být podány současně.

Následující dávka zyklophentixol-dekanoátu a interval mezi injekcemi má být upraven dle terapeutické odpovědi pacienta.

Starší pacienti

U starších pacientů může být potřeba snížit dávku. Maximální injekčně podaná dávka má být 100 mg.

Děti a dospívající

Cisordinol-Acutard se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím vzhledem k nedostatku klinických zkušeností.

Porucha funkce ledvin

Cisordinol-Acutard může být podáván pacientům s poruchou funkce ledvin v obvyklých dávkách.

Porucha funkce jater

Pacientům s poruchou funkce jater se doporučuje podávat poloviční dávky oproti běžným doporučeným dávkám, a pokud je to možné, je vhodné sledovat hladiny v séru.

Způsob podání

Cisordinol-Acutard se podává formou intramuskulární injekce do horního vnějšího kvadrantu gluteální oblasti. Injekci o větším objemu než 2 ml je třeba rozdělit do dvou aplikačních míst. Místní snášenlivost je dobrá.

Ampulku uchopte mezi prsty obou rukou tak, že červený bod bude uprostřed mezi palci, a rozlomte.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Oběhový kolaps, útlum vědomí jakéhokoliv původu (např. intoxikace alkoholem, barbituráty nebo opioidy), kóma.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při podávání neuroleptik existuje riziko vzniku neuroleptického maligního syndromu (hypertermie, svalová ztuhlost, výpadky vědomí, nestabilita vegetativního nervového systému). Riziko je pravděpodobně vyšší při podávání účinnějších neuroleptik. U pacientů s již existujícím onemocněním nebo poškozením mozku, mentální retardací, nadměrným užíváním opioidů nebo alkoholu, je vyšší výskyt fatálního zakončení.

Opatření: ukončit podávání neuroleptika. Symptomatická léčba a zavedení obecných podpůrných opatření. Může být prospěšné podání dantrolenu a bromokriptinu.

Symptomy mohou přetrvávat někdy déle než týden po přerušení perorální neuroleptické léčby, v případě depotní léčby i delší dobu.

Obdobně jako jiná neuroleptika je třeba i zyklophentixol-acetát podávat s opatrností u pacientů s onemocněním nebo poškozením mozku, křečemi a při pokročilém stupni onemocnění jater.

Podobně jako jiné psychotropní látky může i zyklophentixol-acetát ovlivnit vztah glukosy a inzulínu natolik, že je zapotřebí upravit dávkování antidiabetik u diabetiků.

Zyklophentixol-acetát stejně jako jiné léčivé látky patřící do skupiny antipsychotik může vyvolat prodloužení QT intervalu. Přetrvávající prodloužení QT intervalu může zvýšit riziko výskytu maligních arytmií. Proto má být zyklophentixol-acetát užíván s opatrností u rizikových pacientů (s hypokalemií, hypomagnesemií nebo genetickou predispozicí) a u pacientů s výskytem kardiovaskulárních chorob v anamnéze (např. prodloužení QT intervalu, výrazná bradykardie (<50

tepů za minutu), nedávno prodělaný akutní infarkt myokardu, nekompenzované srdeční selhání nebo srdeční arytmie). Současná léčba s jinými antipsychotiky se nedoporučuje (viz bod 4.5).

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před i během léčby přípravkem Cisordinol-Acutard tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

Starší pacienti

Cerebrovaskulární účinky

V randomizovaných studiích kontrolovaných placebem se u demenčních pacientů léčených některými atypickými antipsychotiky vyskytl přibližně 3násobný nárůst rizika výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus tohoto nárůstu rizika není znám. Navýšení rizika není vyloučeno při užívání jiných antipsychotik nebo u jiných populací pacientů. Zyklophenthol-acetát se má používat s opatrností u pacientů s rizikem výskytu cévní mozkové příhody.

Zvýšená úmrtnost u starších pacientů s demencí

Data ze dvou velkých observačních studií ukázala, že starší pacienti s demencí léčení antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají. Z dostupných dat však nelze spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika a i jeho příčina zůstává neznámá.

Zyklophenthol-acetát není určen k léčbě poruch chování způsobených demencí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost

Zyklophenthol-acetát může prohloubit sedativní účinek alkoholu, barbiturátů nebo dalších látek působících tlumivě na CNS.

Neuroleptika mohou zvýšit nebo snížit účinek antihypertenziv; antihypertenzivní působení guanethidinu a podobně působících látek je sníženo.

Současné užívání neuroleptik a lithia zvyšuje riziko neurotoxicity.

Tricyklická antidepresiva a neuroleptika si vzájemně inhibují metabolismus.

Zyklophenthol-acetát může snížit účinek levodopy a adrenergně působících léčivých látek.

Současné užívání s metoklopramidem a piperazinem zvyšuje riziko výskytu extrapyramidových symptomů.

Zyklophenthol je částečně metabolizován systémem CYP2D6. Současné užívání s léčivými látkami, které inhibují tento enzymatický systém, může vést k poklesu clearance zyklophentholu.

Riziko prodloužení QT intervalu během podávání antipsychotik může být zvýšeno současným užíváním s přípravky, které významně prodlužují QT interval. Současné užívání s takovými přípravky se nedoporučuje. Jedná se o tyto skupiny léčivých přípravků:

- antiarytmika třídy Ia a III (např. chinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin)
- některá makrolidová antibiotika (např. erythromycin)
- některá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol)
- některá chinolonová chemoterapeutika (gatifloxacin, moxifloxacin)

Tento výčet není úplný. Je třeba se vyhnout současnému užívání s jinými přípravky významně prodlužujícími QT interval (např. cisaprid, lithium).

Přípravky způsobující elektrolytovou nerovnováhu jako thiazidová diuretika (hypokalemie) a přípravky zvyšující koncentraci zuckloperithiol-acetátu v plazmě, mají být užívány s opatrností, protože mohou zvýšit riziko prodloužení QT intervalu a maligních arytmií (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Zuckloperithiol-acetát nemá být podáván během těhotenství, pokud očekávaný přínos nepřeváží možné riziko vzhledem k plodu.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně zuckloperithiol-acetátu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto mají být novorozenci pečlivě monitorováni.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Zuckloperithiol se vylučuje do mateřského mléka v nízkých koncentracích. Při užití terapeutických dávek je ovlivnění kojence nepravděpodobné. Dávka požitá kojencem během kojení je nižší než 1 % dávky podané matce, vztaženo k její hmotnosti (mg/kg). Kojící matka může pokračovat v léčbě zuckloperithiol-acetátem, pokud je to z klinického hlediska důležité. Doporučuje se však pečlivě sledovat kojence, zvláště během prvních 4 týdnů po narození.

Fertilita

U člověka byly hlášeny nežádoucí účinky jako hyperprolaktinemie, galaktorea, amenorea, erektilní dysfunkce a selhání ejakulace (viz bod 4.8). Tyto účinky mohou mít negativní vliv na ženskou a/nebo mužskou sexuální funkci a fertilitu.

Pokud se vyskytne klinicky signifikantní hyperprolaktinemie, galaktorea, amenorea nebo sexuální dysfunkce, má být zváženo snížení dávky (pokud je to možné) nebo ukončení terapie. Účinky jsou po ukončení reverzibilní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cisordinol-Acutard působí sedativně. Pacienti, kteří užívají psychotropní látky, mohou mít do určité míry zhoršenou schopnost soustředit se a udržet pozornost a mají být upozorněni na možné ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků většinou závisí na podané dávce. Frekvence výskytu a závažnost jsou nejvýraznější na počátku léčby a v jejím dalším průběhu ustupují.

Extrapyramidové reakce se mohou vyskytnout zejména během několika prvních dnů po podání injekce a v počátcích léčby. Ve většině případů mohou být tyto nežádoucí účinky zvládnuty snížením dávky a/nebo užíváním antiparkinsonik. Rutinní profylaktické užívání antiparkinsonik se nedoporučuje. Antiparkinsonika nemírňají příznaky tardivní dyskineze, naopak je mohou zhoršit. Doporučuje se snížení dávky, případně, pokud je to možné, ukončení léčby zuckloperithiolem. Při perzistující akatizii může být vhodné podání benzodiazepinu nebo propranololu.

Frekvence výskytu pocházejí z literatury a spontánních hlášení.

Frekvence jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Thrombocytopenie, neutropenie, leukopenie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Vzácné	Hyperprolaktinemie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Snížená chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti
	Vzácné	Hyperglykemie, porucha glukosové tolerance, hyperlipidemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie, deprese, anxieta, nervozita, abnormální sny, agitovanost, pokles libida
	Méně časté	Apatie, noční můry, zvýšení libida, stavy zmatenosti
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence, akatizie, hyperkineze, hypokineze
	Časté	Tremor, dystonie, hypertonie, závratě, bolest hlavy, parestezie, poruchy pozornosti, amnézie, poruchy chůze
	Méně časté	Tardivní dyskineze, hyperreflexie, dyskineze, parkinsonismus, synkopa, ataxie, porucha řeči, hypotonie, křeče, migréna
	Velmi vzácné	Neuroleptický maligní syndrom
Poruchy oka	Časté	Poruchy akomodace, zrakové poruchy
	Méně časté	Okulogyrická krize, mydriáza
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Hyperakuze, tinitus
Srdeční poruchy	Časté	Tachykardie, palpitace
	Vzácné	Prodloužení QT intervalu
Cévní poruchy	Méně časté	Hypotenze, návaly horka
	Velmi vzácné	Žilní tromboembolismus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kongesce nosní sliznice, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech

	Časté	Hypersekrece slin, obstipace, zvracení, dyspepsie, diarea
	Méně časté	Bolest břicha, nauzea, flatulence
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Abnormální funkční jaterní testy
	Velmi vzácné	Cholestatická hepatitis, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Hyperhidróza, pruritus
	Méně časté	Vyrážka, fotosenzitivní reakce, poruchy pigmentace, seborea, dermatitis, purpura
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie
	Méně časté	Svalová rigidita, trismus, torticolis
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poruchy močení, retence moči, polyurie
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím	Není známo	Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Selhání ejakulace, erektilní dysfunkce, poruchy orgasmu u žen, suchost vulvovaginální sliznice
	Vzácné	Gynekomastie, galaktorea, amenorea, priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie, únava, malátnost, bolest
	Méně časté	Žízeň, reakce v místě aplikace, hypotermie, horečka

Při podávání zyklopentixol-acetátu se stejně jako při užití jiných přípravků ze skupiny antipsychotik vyskytly sporadické případy prodloužení QT intervalu, komorových arytmií - fibrilace komor, komorové tachykardie, torsade de pointes a případy náhlého neobjasněného úmrtí (viz bod 4.4).

Náhlé přerušování podávání zyklopentixol-acetátu může být spojeno s výskytem příznaků z vysazení. Nejčastější příznaky jsou: nauzea, zvracení, anorexie, diarea, rinorea, pocení, myalgie, parestezie, insomnie, neklid, anxieta a agitovanost. U pacientů se může vyskytnout také vertigo, porucha vnímání tepla a chladu a třes. Příznaky se obvykle objeví 1 až 4 dny po vysazení a ustupují během 7 až 14 dní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Vzhledem k aplikační formě je předávkování málo pravděpodobné.

Příznaky

Somnolence, kóma, poruchy hybnosti, křeče, šok, hypertermie/hypotermie.

Byly zaznamenány změny EKG, prodloužení QT intervalu, torsade de pointes, zástava srdce a komorové arytmie v případě užití nadměrné dávky současně s léky ovlivňujícími činnost srdce.

Léčba

Léčba je symptomatická a podpůrná. Je nutno zajistit podporu dýchání a kardiovaskulárního systému. Nedoporučuje se podání epinefrinu (adrenalin), protože může způsobit další snížení krevního tlaku. Křeče je možno zvládnout diazepamem a poruchy hybnosti biperidenem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina

Neuroleptika (antipsychotika), deriváty thioxanthenů
ATC kód: N05AF05

Mechanismus účinku

Zukloperithiol je neuroleptikum ze skupiny thioxanthenů.

Antipsychotické působení neuroleptik souvisí s jejich schopností blokovat dopaminové receptory, k celkovému účinku patrně těž přispívá blokáda serotoninových receptorů (5-HT). Zukloperithiol za podmínek *in vitro* má vysokou afinitu k dopaminovým receptorům D₁ a D₂, k adrenergickým receptorům α₁, k serotoninovým 5-HT₂, ale žádnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům. Slabou afinitu projevuje k histaminovým receptorům H₁, žádnou k adrenergickým receptorům α₂. *In vivo* převažuje afinita k dopaminovým receptorům D₂ nad D₁. Zukloperithiol se projevil jako účinné neuroleptikum ve všech behaviorálních studiích neuroleptické aktivity (schopnosti blokovat dopaminové receptory). Byla nalezena korelace mezi modely *in vivo*, afinitou k dopaminovým receptorům D₂ *in vitro* a průměrnou denní perorální antipsychoticky působící dávkou.

Podobně jako řada dalších neuroleptik zukloperithiol zvyšuje hladiny prolaktinu v séru.

Farmakologické studie prokázaly účinek 4 hodiny po parenterálním podání zukloperithiol-acetátu v olejovém roztoku. Poněkud výraznější účinek se projeví během 1-3 dnů po podání injekce a v následujících dnech rychle klesá.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinické praxi je zukloperithiol-acetát určen k úvodní léčbě akutních psychóz, mánie a exacerbace chronických psychóz.

Jedna dávka zukloperithiol-acetátu zajistí výrazný a rychlý ústup psychotických symptomů. Účinek přetrvává 2-3 dny. Většinou jedna nebo dvě injekce jsou dostačující k tomu, aby pacient mohl být převeden na perorální nebo depotní formu léčby.

Kromě významného či úplného potlačení základních příznaků schizofrenie (halucinace, bludy, poruchy myšlení) zukloperithiol také významně ovlivňuje doprovodné příznaky schizofrenie (hostilita, podezřívavost, agitovanost a agresivita).

Zukloperithiol způsobuje přechodnou sedaci závislou na podané dávce. Tato počáteční sedace je v akutní fázi psychózy obvykle výhodná, protože vede k uklidnění pacienta před nástupem antipsychotického účinku. Nespecifická sedace se dostavuje krátce po podání injekce, významná je po 2 hodinách a maxima dosahuje po 8 hodinách. Poté dochází k jejímu podstatnému snížení a zůstává slabá i přes opakované podání injekce.

Zukloperithiol-acetát je vhodný zejména pro léčbu psychotických pacientů, kteří jsou agitováni, neklidní, hostilní nebo agresivní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Esterifikací zukloperithiolu s kyselinou octovou vznikne vysoce lipofilní zukloperithiol-acetát. Pokud je tento ester rozpuštěn v oleji a podán intramuskulárně, pomalu difunduje do vodné fáze v těle, kde rychle dochází hydrolyzou k uvolnění aktivního zukloperithiolu.

Maximální koncentrace v séru po intramuskulárním podání je dosaženo během 24-48 hodin (v průměru 36 hodin). Střední hodnota biologického eliminačního poločasu (zahrnujícího uvolnění látky z depa) je přibližně 32 hodin.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_d)_β je přibližně 20 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je 98-99 %.

Biotransformace

Zukloperithiol se metabolizuje třemi hlavními způsoby: sulfoxidací, N-dealkylací postranního řetězce a konjugací s kyselinou glukuronovou. Metabolity nejsou psychofarmakologicky účinné. Zukloperithiol převažuje nad metabolity v mozku i v ostatních tkáních.

Eliminace

Eliminační poločas zukloperithiolu ($T_{1/2}$)_β je přibližně 20 hodin; střední systémová clearance (Cl_s) je 0,86 l/min.

Zukloperithiol se vylučuje z větší části stolicí, ale do určité míry též močí (asi 10 %). Pouze přibližně 0,1 % dávky se vyloučí močí v nezměněné formě, tzn. že léčivo zatěžuje ledviny jen zanedbatelným způsobem.

U kojících matek se zukloperithiol vylučuje v malém množství mateřským mlékem. V ustáleném stavu před podáním další perorální nebo depotní dávky dosahuje poměr koncentrace v mateřském mléku a koncentrace v séru střední hodnoty přibližně 0,29.

Linearita

Farmakokinetika je lineární. Střední hodnota ustáleného stavu plazmatické hladiny zukloperithiolu, která odpovídá aplikaci 100 mg zukloperithiol-acetátu, je 102 nmol/l (41 ng/ml). Tři dny po podání injekce dosahují plazmatické hladiny zhruba třetinové hodnoty, tj. 35 nmol/l (14 ng/ml).

Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti zukloperithiolu nejsou závislé na věku pacientů.

Snížená funkce ledvin

Na základě farmakokinetických vlastností léčiva je možno se domnívat, že snížená funkce ledvin nemá vliv na hladiny mateřské látky v séru.

Snížená funkce jater

Údaje nejsou k dispozici.

Polymorfismus

Studie *in vivo* ukázaly, že část metabolických pochodů podléhá genetickému polymorfismu, který se projeví oxidací sparteinu/debrisočinu (CYP2D6).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Zuklopenthixol má nízkou akutní toxicitu.

Chronická toxicita

Ve studiích chronické toxicity se nevyskytly žádné nálezy, které by měly vliv na terapeutické užití zuklopenthixolu.

Reprodukční toxicita

V třígenerační studii u potkanů bylo pozorováno zpoždění v páření. Jakmile ke spáření došlo, vliv na fertilitu nebyl zjištěn. Při pokusu, při němž byl zuklopethixol podáván v potravě, byla pozorována zhoršená výkonnost při páření a snížená březost potkanů.

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly embryotoxické nebo teratogenní účinky. V peri/postnatálních studiích u potkanů vedly dávky 5 a 15 mg/kg/den ke zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat, zkrácenému přežití mláďat a opožděnému vývoji mláďat.. Klinický význam těchto poznatků je nejasný. Je však možné, že takové ovlivnění novorozených mláďat je způsobeno nevšimavostí samic vyvolanou podáním toxických dávek zuklopenthixolu samicí.

Podávání zuklopethixolu samicím nebo samecům potkanů bylo spojováno s mírným zpožděním páření. Při pokusu, při němž byl zuklopethixol podáván v potravě, byla pozorována zhoršená výkonnost při páření a snížená březost potkanů.

Mutagenita a karcinogenita

Zuklopenthixol nepůsobí mutagenně ani karcinogenně. Ve studiích onkogenity u laboratorních potkanů způsobilo 2leté podávání dávky 30 mg/kg/den (nejvyšší dávkování) mírné statisticky nevýznamné zvýšení výskytu adenokarcinomu mléčné žlázy, adenomu buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, karcinomů u samic a parafolikulárního karcinomu štítné žlázy. Mírné zvýšení výskytu uvedených tumorů je nálezem typickým pro D₂ antagonisty, kteří zvyšují sekreci prolaktinu u laboratorních potkanů. S ohledem na fyziologické rozdíly mezi potkany a lidmi je význam nálezů spojených se zvýšenou hladinou prolaktinu nejasný, přesto se nepředpokládá onkogenní riziko pro pacienty.

Místní toxicita

Je možné pozorovat místní poškození svalové tkáně po podání neuroleptik ve vodném roztoku, včetně zuklopenthixolu. Toto poškození svalové tkáně je mnohem většího rozsahu po aplikaci neuroleptik ve vodném roztoku v porovnání s zuklopenthixol-acetátem a zuklopenthixol-dekanoátem v olejovém roztoku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Střední nasycené triacylglyceroly.

6.2 Inkompatibility

Zuklopenthixol-acetát může být mísen pouze s zuklopenthixol-dekanoátem, který je taktéž rozpuštěn ve středních nasycených triacylglycerolech.

Zuklopenthixol-acetát nesmí být mísen s depotními formami přípravků, které jsou rozpuštěny v sezamovém oleji. V takovém případě by totiž mohlo dojít k výraznému ovlivnění farmakokinetiky použitých přípravků.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule z bezbarvého skla (třídy I) o obsahu 1 ml a 2 ml, krabička s papírovými přepážkami.

Balení 1x1 ml, 1x2 ml, 10x1 ml a 10x2 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

68/142/88-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 6. 1988

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 5. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2019