

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLOPIXOL-ACUPHASE® 50 mg/ml IM enjektabl solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 1 ml çözelti, 50 mg zuklopentiksol asetat içerir.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, sarımsı renkli, pratik olarak partikül içermeyen yağlı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Mani dahil akut psikozların başlangıç tedavisinde ve kronik psikozların alevlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Doz, hastanın koşullarına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Doz aralığı normalde i.m. olarak 50–150 mg'dir (1–3 ml). Gerekli olduğunda, tercihen 2 ila 3 günlük aralarla tekrarlanabilir. Az sayıda hastada ilk enjeksiyondan 24 ila 48 saat sonra ek bir enjeksiyon gerekli olabilir.

Zuklopentiksol asetat uzun süreli kullanım için değildir ve tedavi süresi iki haftadan daha uzun olmamalıdır. Tedavi süresince maksimum doz 400 mg'ı aşmamalı ve enjeksiyon sayısı ise dördü geçmemelidir.

İdame tedavisi için, tedaviye aşağıda verilen kılavuzu takiben, oral zuklopentiksol veya i.m. zuklopentiksol dekanolat ile devam edilmelidir.

1) Oral zuklopentiksole geçiş:

100 mg zuklopentiksol asetat ile tedavi edilen bir hastaya, zuklopentiksol asetatın son enjeksiyonundan 2 ila 3 gün sonra, muhtemelen bölünmüş dozlar halinde, günde yaklaşık 40 mg oral doz ile tedaviye başlanmalıdır. Gerekli görüldüğünde 2 ila 3 günlük aralıklarla 10–20 mg'lik artışlarla günde 75 mg'a kadar veya daha yüksek dozlara çıkılabilir.

2) *Zuklopentiksol dekanooata geçiş:*

Zuklopentiksol asetatın (100 mg) (son) enjeksiyonuyla birlikte 200–400 mg (1–2 ml) zuklopentiksol dekanooat 200 mg/ml kas içine enjeksiyonla verilmeli ve iki haftada bir tekrarlanmalıdır. Daha yüksek dozlarda veya daha kısa aralıklarla verilmesi gerekebilir.

Zuklopentiksol asetat ve zuklopentiksol dekanooat aynı şırınga içinde karıştırılabilir ve tek bir enjeksiyonla (ko-enjeksiyon) enjekte edilebilir.

Zuklopentiksol dekanooatın takip eden dozları ve enjeksiyonlar arasındaki zaman dilimi hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır

Uygulama şekli:

CLOPIXOL-ACUPHASE, gluteal bölgenin st dış kadrana kas içi enjeksiyonla uygulanır. 2 ml'yi aşan enjeksiyon hacimleri iki enjeksiyon yerine paylaştırılmalıdır. Lokal tolerabilitesi iyidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

CLOPIXOL-ACUPHASE, böbrek işlevi azalmış hastalara olağan dozlarda verilebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer işlevleri ileri derecede bozulmuş hastalara, tavsiye edilen dozların yarısı verilmelidir. Mümkünse serum seviye tespiti tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon:

Klinik deneyim olmadığından CLOPIXOL-ACUPHASE'in çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda dozun azaltılması gerekebilir. Her enjeksiyon için maksimum doz 100 mg olmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (6.1'e bakınız),

Dolaşım kollapsı, herhangi bir nedene bağlı (rn. alkol, barbitürat veya opiyat intoksikasyonu) bilinçlilik düzeyinde baskılanması, koma gibi durumlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri

Karaciğer hastalığı, kardiyak hastalığı veya aritmisi olan hastalar; ilerlemiş solunum hastalığı; renal bozukluğu; epilepsisi (ve alkol yoksunluğu veya beyin hasarı gibi epilepsiye yatkınlık oluşturabilecek durumlar); Parkinson hastalığı; dar açılı glokomu; prostat büyümesi; hipotiroidi; hipertiroidi; myasthenia gravis hastalığı; feokromositoması olan hastalar ve tioksantanlar veya diğer antipsikotiklere aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Antipsikotik ilaçların aniden kesilmesinden sonra bulantı, kusma, terleme ve uykusuzluğun dahil olduğu akut yoksunluk (kesilme) semptomları tanımlanmıştır. Psikotik semptomların tekrarlanabileceği ve istemsiz hareket bozukluklarının (akatizi, distoni ve diskinezi gibi) ortaya

çıkığı bildirilmiştir. Bu nedenle, antipsikotik ilaç dozunun kademeli olarak azaltılarak kesilmesi tavsiye edilir.

Nöroleptik malign sendrom (hipertermi, kas rijiditesi, dalgalı bilinç durumu, otonom sinir sistemi instabilitesi) gelişme olasılığı her nöroleptikte vardır. Bu risk, daha kuvvetli ilaçlarda daha fazla olabilir. Ölümle sonuçlanan vakalar arasında geçmişinde organik beyin sendromu, zeka geriliği, opiyat ve alkolün kötüye kullanımı olan hastalar daha fazladır.

Tedavi: Nöroleptiğin kesilmesi. Semptomatik tedavi ve genel destekleyici önlemlerin kullanılması. Dantrolen ve bromokriptin yararlı olabilir.

Semptomlar, oral nöroleptik kesildikten sonra bir haftadan daha uzun ve depo formları kesildikten sonra daha da fazla sürebilir.

Diğer nöroleptikler için olduğu gibi züklopentiksol asetat; organik beyin sendromu, konvülsiyon ve ileri hepatik hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Nadiren kan diskrazileri bildirilmiştir. Eğer hasta ısrarlı enfeksiyon belirtileri gösteriyorsa kan sayımı yapılmalıdır.

Diğer psikotropalar için geçerli olduğu gibi züklopentiksol asetat, diyabetik hastalarda insülin ve glükoz yanıtlarını, antidiyabetik tedavinin ayarlanmasını gerektirecek şekilde değiştirebilir.

Antipsikotikler terapötik sınıfına dahil olan diğer ilaçlar gibi züklopentiksol asetat da QT uzamasına neden olabilir. İnatçı QT aralığı uzaması malign aritmi riskini artırabilir. Bu nedenle, duyarlı bireylerde (hipokalemi, hipomagnezemi veya genetik yatkınlığı olanlar) ve QT uzaması, belirgin bradikardi (dakikada <50 atım), yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse olmayan kalp yetmezliği veya kardiyak aritmi gibi kardiyovasküler bozukluk hikayesi olan hastalarda züklopentiksol dikkatle kullanılmalıdır. Diğer antipsikotiklerle eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Antipsikotik ilaçlar ile venöz tromboembolizm (VTE) vakaları bildirilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla VTE için kazanılmış risk faktörleri bulunduğundan, VTE için tüm olası risk faktörleri züklopentiksol asetat ile tedavi öncesi ve sırasında tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Yaşlı hastalar:

Demansı olan yaşlı kişilerde mortalite artışı

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Riskin kesin boyutu hakkında bir tahmin vermek için yeterli veri mevcut değildir ve artan riskin nedeni bilinmemektedir.

Züklopentiksol, demansla ilişkili davranış bozukluklarının tedavisinde ruhsatlı değildir.

Serebrovasküler

Randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bazı atipik antipsikotikleri kullanan demans popülasyonunda serebrovasküler advers olay riskinin yaklaşık 3 kat artış gösterdiği gözlenmiştir. Bu risk artışının mekanizması bilinmemektedir. Diğer antipsikotikler ve diğer hasta popülasyonlarında da risk artışı göz ardı edilemez. Zuklopentiksol asetat, inme riski taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kullanımda önlem gerektiren kombinasyonlar:

Zuklopentiksol asetat, alkolün sedatif etkisini ve barbitüratlarla diğer merkezi sinir sistemi ilaçlarının etkilerini arttırabilir.

Nöroleptikler antihipertansif ilaçların etkilerini arttırabilir veya azaltabilir. Guanetidin ve benzer etkili maddelerin antihipertansif etkisi azalır.

Antikolinergik özellikli atropinin veya benzer diğer ilaçların antikolinergik etkileri artabilir.

Nöroleptiklerin lityum ile beraber kullanımı nörotoksisite riskini arttırır.

Trisiklik antidepresanlar ve nöroleptikler karşılıklı olarak birbirlerinin metabolizmasını inhibe ederler.

Zuklopentiksol asetat, levodopa ve adrenerjik ilaçların etkisini azaltabilir.

Antipsikotikler aynı zamanda antikonvülsanların etkinliğini bozabilir.

Metoklopramid ve piperazinin birlikte kullanımı tardif diskinezi gibi ekstrapiramidal bozukluk riskini arttırır.

Zuklopentiksol CYP2D6 tarafından kısmen metabolize edildiğinden, bu enzimi inhibe ettiği bilinen ilaçların birlikte kullanımı zuklopentiksol klerensinin azalmasına sebep olabilir.

Antipsikotik tedaviye bağlı QT aralığı uzamaları, QT aralığını belirgin şekilde uzattığı bilinen diğer ilaçların eş zamanlı uygulanmasıyla daha da şiddetlenebilir. Bu tip ilaçların eş zamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bu riski taşıyan sınıflar arasında şunlar bulunur:

- sınıf Ia ve III antiaritmikler (örn. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- bazı antipsikotikler (örn. tiyoridazin)
- bazı makrolidler (örn. eritromisin)
- bazı antihistaminikler (örn. terfenadin, astemizol)
- bazı kinolon antibiyotikleri (örn. gatifloksasin, moksifloksasin)

Yukarıdaki liste kapsamlı değildir. QT aralığını belirgin derecede uzattığı bilinen diğer ilaçlardan da (örn. sisaprid, lityum) kaçınılmalıdır.

Tiyazid diüretikleri gibi elektrolit dengesini bozduğu (hipokalemi) bilinen ilaçlar ile zuklopentiksol asetatın plazma konsantrasyonunu artırdığı bilinen ilaçlar, QT uzaması ve malign aritmi riskini arttıracığından dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi 'C' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hastalar züklopentiksol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler.

Gebelik dönemi

CLOPIXOL-ACUPHASE'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Züklopentiksol asetat, hasta için beklenen yararları fetüs için olan teorik risklerine ağır basmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Uygulanan doz mümkün olduğunca düşük, tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben, şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu nedenle, yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir.

CLOPIXOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Züklopentiksol anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunduğundan, terapötik dozlarda kullanıldığında bebeği etkilemesi beklenmez. Bebek tarafından alınan doz, vücut ağırlığına bağlı anne dozunun (mg/kg) %1'inden daha azdır. Klinik açıdan önemli ise züklopentiksol tedavisi sırasında emzirmeye devam edilebilir, ancak özellikle doğumdan sonraki ilk 4 hafta bebeğin gözlemlenmesi önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda hiperprolaktinemi, galaktore, amenore, erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozukluğu gibi advers olaylar rapor edilmiştir (bkz. 4.8). Bu olayların kadın ve/veya erkek cinsel işlevi ve fertilitesi üzerine olumsuz etkisi olabilir.

Eğer klinik olarak anlamlı hiperprolaktinemi, galaktore, amenore veya cinsel işlevsizlik oluşursa, doz ayarlaması (eğer mümkünse) veya ilacın sonlandırılması göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi sonlandırıldığında etkiler geri dönüşümlüdür.

Erkek ve dişi sıçanlara züklopentiksol uygulaması çiftleşmede hafif gecikme ile ilişkilendirilmiştir. Züklopentiksolün diyet ile verildiği bir deneyde, çiftleşme performansında bozukluk ve döllenme oranında azalma tespit edilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CLOPIXOL-ACUPHASE sedatif bir ilaçtır. Psikotropik ilaç tedavisi gören hastaların genel dikkat ve konsantrasyon seviyelerinde bozulma görülebilir; bu nedenle, araba veya diğer makineleri kullanma yetenekleri hakkında uyarılmaları gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin çoğu doza bağımlıdır. Bu etkilerin sıklığı ve şiddeti tedavinin erken evresinde daha çok görülür ve tedavinin devamında azalır.

Özellikle enjeksiyonu izleyen birkaç gün süresince ve tedavinin erken evresinde ekstrapiramidal reaksiyonlar meydana gelebilir. Vakaların çoğunda bu yan etkiler, dozun azaltılması ve/veya antiparkinson ilaçların kullanılmasıyla tatmin edici derecede kontrol altına alınabilir. Antiparkinson ilaçların rutin olarak profilaktik kullanımı önerilmez. Antiparkinson ilaçlar tardif diskineziyi azaltmaz, hatta alevlendirebilir. Dozun azaltılması veya mümkünse, ziklopentiksol tedavisinin sonlandırılması önerilir. İnatçı akatizide, bir benzodiazepin veya propranolol uygulanması yararlı olabilir.

Sıklıklar literatür ve spontan bildirimlerden alınmıştır. Sıklıklar şu şekilde ifade edilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Trombositopeni, nötropeni, lökopeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite, anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Hiperprolaktinemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah artışı, kilo artışı

Yaygın olmayan: İştah kaybı, kilo kaybı

Seyrek: Hiperglisemi, glukoz toleransında bozulma, hiperlipidemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, depresyon, anksiyete, sinirlilik, anormal rüyalar, ajitasyon, libido azalması

Yaygın olmayan: Apati, kabuslar, libido artışı, kafa karışıklığı hali

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans, akatizi, hiperkinezi, hipokinezi

Yaygın: Tremor, distoni, hipertoni, sersemlik, baş ağrısı, parestezi, dikkat bozukluğu, amnezi, anormal yürüyüş

Yaygın olmayan: Tardif diskinezi, hiperrefleksi, diskinezi, parkinsonizm, senkop, ataksi, konuşma bozukluğu, hipotoni, konvülziyon, migren

Çok seyrek: Nöroleptik malign sendrom

Göz hastalıkları

Yaygın: Akomodasyon bozukluğu, görme anomalileri

Yaygın olmayan: Okülojirasyon (gözün dairesel hareketi), midriyazis

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Hiperakuzi, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi, çarpıntı

Seyrek: Elektrokardiyogramda QT uzaması

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, sıcak basması

Çok seyrek: Venöz tromboembolizm

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Nazal konjesyon, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Salya artışı, kabızlık, kusma, dispepsi, ishal

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, mide bulantısı, gaz

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testi anormal

Çok seyrek: Kolestatik hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidroz, kaşıntı

Yaygın olmayan: Döküntü, fotosensitivite reaksiyonu, pigmentasyon bozukluğu, sebore, dermatit, purpura

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Yaygın olmayan: Kas rijiditesi, trismus, tortikolis

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İşeme bozuklukları, idrar tutukluğu, poliüri

Gebelik, purperiyum durumları ve perinatal hastalıklar

Bilinmiyor: Neonatal yoksunluk sendromu (Bkz. bölüm 4.6)

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Boşalma bozukluğu, erektil disfonksiyon, kadın orgazmik bozukluğu, vulvovajinal kuruluk

Seyrek: Jinekomasti, galaktore, amenore, priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Asteni, yorgunluk, halsizlik, ağrı

Yaygın olmayan: Susama, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, hipotermi, pireksi

Antipsikotikler terapötik grubuna dahil olan diğer ilaçlarda olduğu gibi, züklopentiksol asetat için de, seyrek olarak, QT uzaması, ventriküler aritmi–ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, Torsades de Pointes ve açıklanamayan ani ölüm vakaları rapor edilmiştir (Bkz bölüm 4.4).

Züklopentiksol asetatın aniden kesilmesi, kesilme semptomlarına neden olabilir. En yaygın belirtiler bulantı, kusma, anoreksi, ishal, rinore, terleme, miyalji, parestezi, uykusuzluk, huzursuzluk, anksiyete ve ajitasyondur. Hastalar ayrıca vertigo, birbirini takip eden sıcaklık ve soğukluk hissi ve tremor yaşayabilir. Belirtiler genellikle ilacı bıraktıktan sonra 1. ile 4. günler arasında başlar ve 7 ile 14 gün içinde azalır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 2183599).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Uygulama şekline bağlı olarak doz aşımı semptomları meydana gelmesi pek olası değildir.

Belirtiler:

Somnolans, koma, hareket bozuklukları, konvülziyonlar, şok, hipertermi veya hipotermi, ekstrapiramidal semptomlar.

Kalbi etkilediği bilinen ilaçlarla birlikte aşırı dozda züklopentiksol alındığında, elektrokardiyografide değişiklikler, QT uzaması, Torsades de Pointes, kardiyak arrest ve ventriküler aritmi rapor edilmiştir.

Tedavi:

Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Solunum ve kardiyovasküler sistemi destekleyici önlemler alınmalıdır. Kan basıncı daha da düşebileceğinden epinefrin (adrenalin) kullanılmamalıdır. Konvülziyonlar diazepam ile ve hareket bozuklukları biperiden ile tedavi edilebilir.

Ekstrapiramidal semptomlar oluşur ise antikolinergik etkili antiparkinson ilaçlar kullanılabilir.

Pek olası olmayan ajitasyon, eksitasyon ve konvülsiyon vakalarında ise benzodiazepinler ile sedasyon yapılabilir.

Eğer hasta şokta ise intravenöz salin solüsyonu infüzyonu içinde noradrenalin kullanılabilir.

Adrenalin verilmemelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antipsikotikler – Tiyoksanten türevi
ATC kodu: N05AF05

Etki mekanizması:

Zuklopentiksol tiyoksanten grubundan bir nöroleptiktir.

Nöroleptiklerin antipsikotik etkisi dopamin reseptörlerini bloke edici etkileriyle ilintilidir. Ayrıca 5-HT (5-hidroksitriptamin) reseptörlerini bloke ederek bu etkiye katkıda bulunmaları da olasıdır. *İn vitro* zuklopentiksolün D1 ve D2 dopamin reseptörlerine, α_1 -adrenoseptörlerine ve 5-HT₂ reseptörlerine afinitesi yüksektir, ancak kolinerjik muskarinik reseptörlere afinitesi yoktur. Histamin (H₁) reseptörlerine afinitesi düşüktür, α_2 -adrenoseptörlerini bloke edici aktiviteye sahip değildir.

İn vivo olarak D2 bağlanma yerlerine afinitesi, D1 reseptörlerine afinitesinden yüksektir. Zuklopentiksolün güçlü bir nöroleptik olduğu, nöroleptik (dopamin reseptörlerini bloke edici) aktivite açısından yapılan tüm davranış çalışmalarında gösterilmiştir.

İn vivo test modellerinde, dopamin D2 bağlanma yerlerine *in vitro* afinitesi ve günlük ortalama oral antipsikotik dozları arasında korelasyon saptanmıştır.

Diğer çoğu nöroleptikler gibi, zuklopentiksol serum prolaktin seviyesini artırır.

Farmakolojik çalışmalar, zuklopentiksol asetatın yağdaki formunun parenteral uygulamadan 4 saat sonra etkisinin belirgin olduğunu göstermiştir. Enjeksiyondan bir ila üç gün sonraki dönemde daha belirgin bir etki kaydedilmiştir. Daha sonraki günlerde etki hızla azalmıştır.

Klinik etkililik:

Klinik kullanımda zuklopentiksol asetat, akut psikozlar, mani ve kronik psikozların alevlenmesinde başlangıç tedavisi amacıyla kullanılır.

Bir tek zuklopentiksol asetat enjeksiyonu, psikotik semptomlarda belirgin ve hızlı bir azalma sağlar. Etki süresi 2 ila 3 gündür ve hastanın oral veya depo tedavisine geçirilmesinden önce normalde bir veya iki enjeksiyon yeterlidir.

Şizofreninin, halüsinasyonlar, hezeyanlar ve düşünce bozuklukları gibi çekirdek semptomlarının önemli ölçüde azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılmasının yanında zuklopentiksolün, düşmanlık duyguları, kuşkuculuk, ajitasyon ve saldırganlık gibi eşlik eden semptomlar üzerinde de belirgin etkisi bulunmaktadır.

Zuklopentiksol geçici ve doza bağımlı bir sedasyon oluşturabilir. Ancak bu tür bir başlangıç sedasyonu, psikozun akut fazında avantajlıdır. Çünkü antipsikotik etki ortaya çıkmadan önceki dönemde hastayı yatıştırır. Enjeksiyon sonrasında hızla spesifik olmayan sedasyon görülür. Bu etki, 2 saat sonra belirginleşir ve yaklaşık 8 saatte maksimuma ulaşır, daha sonra önemli derecede azalır ve tekrarlanan enjeksiyona rağmen zayıf şekilde devam eder.

Zuklopentiksol asetat ajite, huzursuz, düşmanlık veya saldırganlık gösteren psikotik hastaların tedavisinde özellikle yararlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Zuklopentiksol, asetik asitle esterleştirilmesi sonrasında, daha lipofilik bir madde olan zuklopentiksol asetata dönüştürülmüştür. Yağda çözündüğünde ve kas içine enjekte edildiğinde, ester yağdan vücuttaki su fazına oldukça yavaş bir şekilde difüze olur ve hızla hidrolize olarak aktif madde zuklopentiksol açığa çıkar.

Kas içine uygulanmayı takiben maksimum serum konsantrasyonuna, 24–48 saatlik sürede (ortalama 36 saat) ulaşılır. Plazma eliminasyonu ortalama yarılanma ömrü (depodan salıverilmeyi yansıtır) yaklaşık olarak 32 saattir.

Dağılım:

Görünür dağılım hacmi (Vd)_β yaklaşık 20 L/kg'dir.
Plazma proteinine bağlanma yaklaşık % 98-99'dur.

Biyotransformasyon:

Zuklopentiksol metabolizması üç ana yol üzerinden olur: sülfoksidasyon, yan zincir N-dealkilasyonu ve glukuronik asit konjugasyonu. Metabolitlerinin psikofarmakolojik aktivitesi yoktur. Zuklopentiksol beyin ve diğer dokularda metabolitlerinden daha aktiftir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü (T_{1/2 β}) yaklaşık 20 saattir ve ortalama sistemik klerensi (Kl_s) yaklaşık 0.86 L/dakikadır.

Zuklopentiksol genellikle feçesle ve bir kısmı da (yaklaşık % 10) idrarla atılır. Dozun sadece yaklaşık % 0.1'i değişmeden idrarla atılır, bu durum böbreklerdeki ilaç yükünün ihmal edilebilir olduğunu gösterir.

Emziren annelerde zuklopentiksol anne sütüyle az miktarda atılır. Kararlı durumda, oral olarak veya dekanotla tedavi gören kadınlarda, doz öncesi ortalama süt konsantrasyonu / serum konsantrasyonu oranı yaklaşık 0.29'dur.

Doğrusallık:

Kinetiği doğrusaldır. 100 mg dozdaki zuklopentiksol asetata eşdeğer ortalama maksimum zuklopentiksol serum düzeyi 102 nmol/L'dir (41 ng/ml). Enjeksiyondan üç gün sonra serum seviyesi maksimumun yaklaşık üçte biri, yani 35 nmol/L (14 ng/ml) kadardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalar:

Farmakokinetik parametreler hastaların yaşından oldukça bağımsızdır.

Böbrek yetmezliği:

Yukarıda verilen eliminasyon özellikleri göz önüne alındığında, azalmış böbrek işlevinin ana ilacın serum seviyeleri üzerinde çok fazla etkisi olmadığı farz edilebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Veri yoktur.

Polimorfizm:

Bir *in vivo* araştırma, metabolik yolların bir kısmının spartein/debrisokin oksidasyonu (CYP2D6) genetik polimorfizmine tabi olduğunu göstermiştir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:

Hastalık şiddeti hafif veya orta olan şizofreni hastalarında idame tedavisi olarak 2.8 – 12 ng/mL (7-30 nmol/L) minimum (doz alımından hemen önce ölçülen konsantrasyon) serum konsantrasyonu önerilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Zukloperitiksölün akut toksisitesi düşüktür.

Kronik toksisite

Kronik toksisite çalışmalarında zukloperitiksölün terapötik kullanımına ilişkin endişe verici bulgulara rastlanmamıştır.

Üreme toksisitesi

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir.

Sıçanlardaki üç jenerasyonu içine alan bir çalışmada çiftleşmede gecikme bildirilmiştir. Çiftleşme gerçekleşikten sonra fertiliteye etkisi olmamıştır. Zukloperitiksölün diyet ile verildiği bir deneyde, çiftleşme performansında bozukluk ve döllenme oranında azalma tespit edilmiştir.

Hayvan üreme çalışmaları embriyotoksik veya teratojenik etkilere dair kanıt göstermemiştir. Ancak sıçanlarda yapılan bir peri/postnatal çalışmada, 5 ve 15 mg/kg/gün dozların ölü doğumlarda artmaya, yavruların hayatta kalma süresinde azalmaya ve gelişmede gecikmelere yol açtığı görülmüştür. Bu bulguların klinik önemi açık değildir ve yavrular üzerindeki etkiler, muhtemelen, annelerin maternal toksisite oluşturan zukloperitiksöl dozlarına maruz kalmalarına bağlı olabilir.

Mutajenisite ve karsinojenisite

Zukloperitiksöl, mutajenik veya karsinojenik potansiyele sahip değildir. Yapılan bir sıçan onkojenite çalışmasında, 2 yıl boyunca, 30 mg/kg/gün (en yüksek doz) dozda kullanılması sonucu, meme adenokarsinoması, pankreatik adacık hücre adenomaları, dişilerde görülen karsinomalar ve tiroid parafoliküler karsinomalarda, çok hafif ve istatistiksel anlamı olmayan artış saptanmıştır. Bu tümör olgularında görülen hafif artış, sıçanlarda kullanıldığında prolaktin sekresyonunu arttıran D₂ antagonistleri ile yaygın görülen bir bulgudur. Sıçanlar ve insanlar arasında prolaktine ilişkin fizyolojik farklılıklar, bu bulguların klinik önemini belirsiz kılmaktadır. Ancak hastalarda onkojenik bir riski öngörmediği kabul edilmektedir.

Lokal toksisite

Zukloperitiksöl dahil, nöroleptiklerin sulu çözeltilerinin enjeksiyonundan sonra lokal kas harabiyeti görülür. Bu kas harabiyeti, nöroleptiklerin sulu çözeltilerinde, zukloperitiksöl asetat ve zukloperitiksöl dekanoatın yağlı çözeltileri ile görülenden çok daha yüksektir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Orta zincir trigliseridleri

6.2. Geçimsizlikler

Zuklopentiksol asetat sadece, kendisi gibi orta zincirli trigliseridlerde (Avr. Farm.) çözünmüş olan zuklopentiksol dekanolat ile karıştırılabilir.

Zuklopentiksol asetat, taşıyıcı olarak susam yağı içeren depo formülasyonları ile karıştırılmamalıdır. Çünkü karıştırılan preparatların farmakokinetik özellikleri kesin olarak değişir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

CLOPIXOL-ACUPHASE, 25°C'nin altında oda sıcaklığında ve kutusu içinde ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; 1 adet renksiz (tip I) cam ampulde 1 ml.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “ Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lundbeck İlaç Tic. Ltd. Şti.

FSM Mah. Poligon Cad. Buyaka 2 Sitesi No:8 1.Blok Kat:7

34471 Ümraniye / İstanbul

Tel: 0216 538 96 00

Faks: 0216 425 46 35

8. RUHSAT NUMARASI

107/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.12.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 02.08.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ