KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLOPIXOL-ACUPHASE® 50 mg/ml IM enjeksiyonluk çözelti
Steril

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 FORM

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 dekanoat 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 dekanoata geçiş:
Zuklopentiksol asetatın (100 mg) (son) enjeksiyonuyla birlikte 200–400 mg (1–2 ml) zuklopentiksol dekanoat 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 dekanoat aynı şırınga içinde karıştırılabilir ve tek bir enjeksiyonla (ko-enjeksiyon) enjekte edilebilir.

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

Uygulama Şekli:
CLOPIXOL-ACUPHASE, gluteal bölgenin üst dış kadranına 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'ın 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 (örn. alkol, barbitürat veya opiyat intoksikasyonu) bilinçlilik düzeyinde baskılanması, koma gibi durumlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
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 çıktığı 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.

Özellikle bir enjeksiyonu izleyen ilk birkaç günde 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, zuklopentiksol tedavisinin sonlandırılması önerilir. İnatçı akatizide, bir benzodiazepin veya propranolol uygulanması yararlı olabilir.

Disfaji, Ekstrapiramidal semptomlar ile birlikte sialore, sedasyon ve nöroleptik malign sendroma bağlı olarak da ortaya çıkabilir; ayrıca aspirasyon pnömonisi ve boğulma gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir.

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

Antipsikotikler terapötik sınıfına dahil olan diğer ilaçlar gibi zuklopentiksol 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 zuklopentiksol 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 zuklopentiksol 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 psikozu olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

İki büyük gözlemsel çalışmadan elde edilen veriler, antipsikotiklerle tedavi edilen demanslı yaşlı bireylerin, tedavi edilmeyenlere kıyasla ölüm riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Riskin kesin boyutu hakkında bir tahmin vermek için yeterli veri mevcut değildir ve artan riskin nedeni bilinmemektedir.

Zuklopentiksol, 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.
Antikolinerjik özellikli atropinin veya benzer diğer ilaçların antikolinerjik 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 artıracağından dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon
Klinik tecrübe olmadığından CLOPIXOL – ACUPHASE'in çocuklarda kullanımı önerilmez.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi 'C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hastalar zuklopentiksol 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.

Zuklopentiksol 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
Zuklopentiksol 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 zuklopentiksol tedavisi sırasında emzirmeye devam edilebilir, ancak özellikle doğumdan sonraki ilk 4 hafta bebeğin gözlemlenmesi önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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 zuklopentiksol uygulaması çiftleşmede hafif gecikme ile ilişkilendirilmiştir. Zuklopentiksolün 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.

Sıklıklar literatür ve spontan bildirimlerden alınmıştır. Sıklıklar şu şekilde ifade edilmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥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: Anormal karaciğer fonksiyon testi
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 bozuklukları, bağ doku 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, zuklopentiksol 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).

Zuklopentiksol 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. ila 4. günler arasında başlar ve 7 ila 14 gün içinde azalır.

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması</u>
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 zuklopentiksol 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 antikolinerjik 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: Psikoleptikler, 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-HT_2 reseptörlerine afinitesi yüksektir, ancak kolinerjik muskarinik reseptörlere afinitesi yoktur. Histamin (H_1) 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 arttırır.

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

Genel 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 $(Vd)_{\beta}$ 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 ($T_{1/2\ \beta}$) 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 dekanoatla 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 yolakların 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
Zuklopentiksolün akut toksisitesi düşüktür.

Kronik toksisite
Kronik toksisite çalışmalarında zuklopentiksolün 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 gerçekleştikten sonra fertiliteye etkisi olmamıştır. Zuklopentiksolün 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 zuklopentiksol dozlarına maruz kalmalarına bağlı olabilir.

Mutajenisite ve karsinojenisite
Zuklopentiksol, 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 istatiksel anlamı olmayan artış saptanmıştır. Bu tümör olgularında görülen hafif artış, sıçanlarda kullanıldığında prolaktin sekresyonunu arttıran D_2 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
Zuklopentiksol dahil, nöroleptiklerin sulu çözeltilerinin enjeksiyonundan sonra lokal kas harabiyeti görülür. Bu kas harabiyeti, nöroleptiklerin sulu çözeltilerinde, zuklopentiksol asetat ve zuklopentiksol dekanoatın yağlı çözeltileri ile görülenden çok daha yüksektir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Orta zincir trigliseridleri
Argon

6.2. Geçimsizlikler
Zuklopentiksol asetat sadece, kendisi gibi orta zincirli trigliseridlerde (Avr. Farm.) çözünmüş olan zuklopentiksol dekanoat 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
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Işıktan korumak için ampulleri kutusunda saklayınız.

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 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