

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLOPIXOL® DEPOT 200 mg/ml IM enjektabl solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 ml çözelti, 200 mg zuklopentiksol dekanolat 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

Şizofreninin ve özellikle, halüsinasyonlar, hezeyanlar ve düşünce bozuklukları, ajitasyon, huzursuzluk, düşmanlık ve saldırganlık duyguları gibi semptomlarla kendini gösteren diğer psikozların idame tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Doz ve enjeksiyonlar arası süre, psikotik semptomların en az yan etkiyle maksimum şekilde önlenmesi amacıyla, her hasta için bireysel olarak ayarlanmalıdır.

İdame tedavisinde, doz aralığı genellikle, iki - dört haftada bir 200-400 mg (1-2 ml) şeklindedir.

Bazı hastalar daha yüksek doza veya dozlar arasında daha kısa süreye ihtiyaç duyabilir. 2 ml'yi aşan enjeksiyon hacimleri iki enjeksiyon yerine paylaştırılmalıdır.

Oral zuklopentiksol veya i.m. zuklopentiksol asetat kullanımından zuklopentiksol dekanolatla idame tedavisine geçerken şu kurallara uyulmalıdır:

1) Oral zuklopentiksolden zuklopentiksol dekanolata geçiş:

Günlük x mg oral doz = 8x mg dekanolat, her 2 haftada bir.

Günlük x mg oral doz = 16x mg dekanolat, her 4 haftada bir.

Oral zuklopentiksole, ilk enjeksiyon sonrasındaki ilk hafta içinde doz azaltılarak devam edilmelidir.

2) *Zuklopentiksol asetattan zuklopentiksol dekanoata geçiş:*

Zuklopentiksol asetatin (100 mg) son enjeksiyonuyla birlikte 200–400 mg (1–2 ml) zuklopentiksol dekanoat 200 mg/ml kas içine enjeksiyonla verilmeli ve uygulama iki haftada bir tekrarlanmalıdır. Daha yüksek dozlar veya daha kısa aralarla verilmesi gerekebilir.

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

Diğer depo preparatlarından geçiş yapan hastalar için şu doz oranları uygulanmalıdır: 200 mg zuklopentiksol dekanoat dozu, 25 mg flufenazin dekanoata, 40 mg cis(Z)-flupentiksol dekanoata veya 50 mg haloperidol dekanoata eşdeğerdir.

Zuklopentiksol dekanoatın takip eden dozları ve enjeksiyonlar arasındaki süre hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

CLOPIXOL DEPOT, gluteal bölgenin üst dış kadrana kas içi enjeksiyonla uygulanır. 2 ml’yi aşan hacimdeki enjeksiyon, iki enjeksiyon yerine paylaştırılmalıdır. Lokal tolerabilitesi iyidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

CLOPIXOL DEPOT, böbrek işlevi azalmış hastalara olağan dozlarda verilebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Dozlama dikkatle yapılmalı ve mümkünse serum düzeyi tayin edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Klinik deneyim olmadığından CLOPIXOL DEPOT’un çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar doz aralığının alt sınırındaki dozları almalıdır.

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 baskılanma, 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 riskin, daha kuvvetli ilaçlarda daha fazla olması beklenir. 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 nöroleptikler kesildikten sonra bir haftadan fazla ve depo formları kesildikten sonra daha da fazla sürebilir.

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 psikotropalar için geçerli olduğu gibi zuklopentiksol asetat, diyabetik hastalarda insülin ve glukoz yanıtlarını, antidiyabetik tedavinin ayarlanmasını gerektirecek şekilde değiştirebilir.

Uzun dönemli tedavideki hastalar, özellikle yüksek dozlarda kullananlar dikkatle izlenmeli ve idame dozunu düşürme kararı periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

Antipsikotikler terapötik sınıfındaki diğer ilaçlar gibi zuklopentiksol dekanat da QT uzamasına neden olabilir. QT aralığı uzamasının devamlı olması 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 dekanat dikkatle kullanılmalıdır. Diğer antipsikotiklerle eşzamanlı 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 dekanat ile tedavi öncesi ve sırasında tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Zuklopentiksol dekonatın dahil olduğu antipsikotikler ile lökopeni, nötropeni ve agranülositoz bildirilmiştir.

Uzun etkili depo antipsikotikler, gerekli olabileceği durumlarda vücuttan hızlıca atılamadıkları için, miyelosupresif potansiyeli olduğu bilinen diğer ilaçlar ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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.

Zuklopentiksol, demansla ilişkili davranış bozuklukları 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 dekanat, inme riski taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kullanımda önlem gerektiren kombinasyonlar:

Zuklopentiksol dekanat, 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 birbirlerinin metabolizmasını karşılıklı olarak inhibe ederler.

Zuklopentiksol dekanat, levodopanın ve adrenerjik ilaçların etkilerini azaltabilir.

Antipsikotikler aynı zamanda antikonvülsanların etkinliğini bozabilir.

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

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

Antipsikotik tedaviye bağlı QT aralığı uzamaları, QT aralığını belirgin şekilde uzattığı bilinen diğer ilaçların eşzamanlı uygulamasıyla daha da şiddetlenebilir. Bu ilaçların birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bu ilaç sınıfları aşağıdakileri içerir:

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

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

Tiyazid diüretikleri gibi elektrolit dengesini bozduğu (hipokalemi) bilinen ilaçlar ve zuklopentiksol dekanoatın plazma konsantrasyonunu artırdığı bilinen ilaçlar, QT uzaması ve malign aritmi riskini artıracığından dikkatli 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 zuklopentiksol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelişlerdir.

Gebelik dönemi

CLOPIXOL DEPOT'un 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 dekanoat, hasta için beklenen yararları fetus 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

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 fertilesi 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 DEPOT sedatif bir ilaçtır. Psikotropik ilaç tedavisi gören hastaların genel dikkat ve konsantrasyon seviyelerinde bozukluk görülebilir. Bu nedenle, araba veya makine kullanma yeteneklerinin bozulacağı konusunda uyarılmaları gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin çoğu doza bağımlıdır. Bu etkilerin sıklığı ve şiddeti tedavinin erken evresinde en fazladır ve tedavinin devamında azalır.

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.

Sıklıklar literatürden 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

Bağıışıklık 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 hastalıkları

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

Seyrek: Jinekomasti, galaktore, amenore, priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, yorgunluk, halsizlik, ağrı

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

Antipsikotikler terapötik grubuna dahil diğer ilaçlarda olduğu gibi, züklopentiksol dekanoat 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 dekanoatın 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.

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

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 aritmiler rapor edilmiştir.

Tedavi:

Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Solunum ve kardiyovasküler sistemleri 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: 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. *In vitro* olarak, 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.

In 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.

In 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 dekanatın yağdaki formunun nöroleptik etkisinin uzadığını ve depo preparatıyla uzun bir dönem boyunca belirli bir etkiyi korumak için gerekli ilaç miktarının, günlük oral zuklopentiksol kullanımından çok daha az olduğunu göstermiştir. Klinik açıdan, farmakolojik çalışmalarda bu bulgular, depot preparatıyla belirgin sedasyon olmaksızın daha uzun süreli nöroleptik etki elde edilebileceğini göstermektedir. Ayrıca, anestetiklerle etkileşim riskinin düşük olması beklenebilir.

Klinik etkililik:

Zuklopentiksol dekanat, klinik kullanımda kronik psikotik hastaların idame tedavisi amacıyla kullanılır. Hiperaktif ve zihinsel özürlü olan agresif hastaların tedavisinde de olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Zuklopentiksol dekanat geçici ve doza bağımlı bir sedasyon oluşturur. Ancak, hasta oral zuklopentiksol veya i.m. zuklopentiksol asetat tedavisinden zuklopentiksol dekanatla idame

tedavisine geçirildiğinde sedasyon sorun olmaz. Spesifik olmayan sedatif etkiye tolerans hızla gelişir.

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

Zuklopentiksol dekanat, özellikle kendilerine reçete edilen oral ilaçları alacaklarına güvenilmeyen hastalara sürekli tedavi sağlar. Böylece zuklopentiksol dekanat, hastaların oral ilaçlara tedavi uyumsuzluğu sebebiyle oluşan sık relapsları da önler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Zuklopentiksolün dekanat asitle esterleştirilmesi ile zuklopentiksol yüksek oranda lipofilik bir madde olan zuklopentiksol dekanata dönüştürülmüştür. Yağda çözündüğünde ve kas içine enjekte edildiğinde, ester yağdan vücudun sıvı fazına oldukça yavaş bir şekilde difüze olur ve hızla hidrolize olarak aktif madde zuklopentiksölü salıverir.

Kas içine uygulanmayı takiben maksimum serum konsantrasyonuna 3–7 günlük sürede ulaşılır. Yaklaşık 3 aylık süre ile tekrarlanan dozlardan sonra, tahmini 3 haftalık yarılanma ömrüyle (depodan salıverilmeyi yansıtır) kararlı duruma erişilir.

Dağılım:

Sanal dağılım hacmi (V_d)_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 ($T_{1/2\beta}$) 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 dekanatla tedavi gören kadınlarda, doz öncesi ortalama süt konsantrasyonu / serum konsantrasyonu oranı yaklaşık 0.29'dur.

Doğrusallık:

Kinetiği doğrusaldır. İki haftada bir 200 mg zuklopentiksol dekanat dozuna tekabül eden enjeksiyon öncesi kararlı durum ortalama zuklopentiksol serum seviyesi yaklaşık 10 ng/ml'dir (25 nmol/l).

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-orta olan şizofreni hastalarının idame tedavisinde bir kılavuz olarak, enjeksiyon öncesi serum (plazma) konsantrasyonu 2.8–12 ng/mL (7-30 nmol/L) ve maksimum/minimum dalgalanma <2.5 önerilir. Farmakokinetik olarak 200 mg/2 hafta veya 400 mg/4 hafta zuklopentiksol dekanat dozu, günde 25 mg zuklopentiksol oral dozuna eşdeğerdir.

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 gerçekleşikten sonra fertilitateye 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. Yavrular üzerindeki etkiler, muhtemelen, annelerin maternal toksisite oluşturan zuklopentiksol dozlarına maruz kalmalarına bağlı olabilir.

Mutajenisite ve karsinojenisite

Zuklopentiksol, mutajenik veya karsinojenik potansiyele sahip değildir. 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 antagonistlerinde yaygın olarak görülen bir bulgudur. Sıçanlar ve insanlar arasında prolaktine ilişkin fizyolojik farklılıklar, bu bulguların klinik önemini belirsiz kılmaktadır. Ancak hastalarda onkogenik 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

6.2. Geçimsizlikler

Zuklopentiksol dekanoat sadece, kendisi gibi orta zincirli trigliseridlerde çözünmüş zuklopentiksol asetat ile karıştırılmalıdır.

Zuklopentiksol dekanoat, taşıyıcı olarak susam yağı içeren depo formülasyonlarıyla karıştırılmamalıdır, çünkü bu işlem, mutlaka, söz konusu preparatların farmakokinetik özelliklerini değiştirir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

CLOPIXOL® DEPOT 200mg/mL, 25°C'nin altında oda sıcaklığında, ışıktan korumak için kutusunda 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

107/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.12.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 29.09.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ