

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLOPIXOL® 25 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her film kaplı tablet, 25 mg züklopentiksol'e eşdeğer 29,55 mg züklopentiksol dihidroklorür içerir.

**Yardımcı madde(ler):**

Laktoz monohidrat (inek sütü şekeri) .....22 mg

Hidrojenlenmiş hint yağı .....0,96 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yuvarlak, bikonveks, kırmızı-kahverengi, film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Akut ve kronik şizofreni ile özellikle halüsinasyonlar, hezeyanlar ve düşünce bozuklukları ile birlikte ajitasyon, huzursuzluk, düşmanlık duyguları ve saldırganlık gibi semptomlarla kendini gösteren diğer psikozlarda endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

**Yetişkinler:**

Doz, hastanın koşullarına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Genel olarak, ilk başta küçük dozlarla başlanmalı ve tedavi yanıtına göre mümkün olan en kısa sürede optimal etkin seviyeye yükseltilmelidir. İdame dozu genellikle tek doz olarak yatmadan önce verilebilir.

*Akut şizofreni ve diğer akut psikozlar. Şiddetli akut ajitasyon durumları.*

Genellikle günde 10–50 mg. Orta ve şiddetli vakalarda ilk başta 20 mg/gün. Gerektiğinde, her 2–3 günde bir 10–20 mg arttırılarak günde 75 mg veya daha fazla doza çıkılır. Maksimum doz tek defada 40 mg ve günde toplam 150 mg'dır.

*Kronik şizofreni ve diğer kronik psikozlar:*

İdame dozu genellikle günde 20–40 mg'dır.

Oralden depo antipsikotik preparatlara geçiş yapan hastalarda oral tedavi aniden sonlandırılmamalıdır, ilk enjeksiyonun uygulanmasını takiben oral tedavi birkaç günlük periyotlar süresinde kademeli olarak azaltılarak sonlandırılmalıdır.

**Uygulama Şekli:**

Tabletler suyla beraber yutulur.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

CLOPIXOL, böbrek işlevi azalmış hastalara olağan dozlarda verilebilir. Böbrek yetmezliği durumunda uygulanan doz normal dozun yarısına düŐürülmelidir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Karaciğer fonksiyonu azalmış olan hastalara önerilen dozun yarısı uygulanmalıdır. Serum seviyesi takibi önerilmektedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Klinik tecrübe olmadığından CLOPIXOL'n çocuklarda kullanımı önerilmez.

**Geriyatrik popülasyon:**

Standart tıbbi uygulamaya uygun olarak, zayıf veya yaşlı hastalarda başlangıç dozunun normal başlangıç dozunun dörtte biri veya yarısına düŐürülmesi gerekebilir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

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

DolaŐım kollapsı, herhangi bir nedene bağlı (rn. alkol, barbitürat veya opiyat intoksikasyonu) bilinçlilik düzeyinde baskılanma, koma gibi durumlarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri**

Karaciğer hastalığı, kalp hastalığı veya aritmisi olan hastalar; ilerlemiŐ solunum hastalığı; böbrek yetmezliği; epilepsisi (ve alkol yoksunluğu veya beyin hasarı gibi epilepsiye yatkınlık oluŐturabilecek durumlar); Parkinson hastalığı; dar açılı glokomu; prostat büyümesi; hipotiroidi; hipertiroidi; myasthenia gravis hastalığı; feokromositoması olan hastalar ve tioksantranlar 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 tanımlanmıŐtır. 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, opiat 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 uzun sürebilir.

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

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

Antipsikotikler terapötik sınıfına dahil olan diğer ilaçlar gibi züklopentiksol de 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 züklopentiksol dikkatle kullanılmalıdır.

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 ile tedavi öncesi ve sırasında tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Diğer antipsikotiklerle eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

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

#### Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalarda yakın takip gereklidir çünkü bu hasta grubu sedasyon, hipotansiyon, konfüzyon ve sıcaklık değişiklikleri gibi yan etkileri deneyimlemeye özellikle daha yatkındır.

#### 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 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, inme riski taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### Yardımcı maddeler:

Tabletler laktoz monohidrat içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

Tabletler hidrojene hint yağı içerdiğinden, mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.

## **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

### Kullanımda önlem gerektiren kombinasyonlar:

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

Hidralazin ve  $\alpha$ -blokörleri (örn. doksazosin) veya metil-dopa gibi vazodilatör antihipertansif ajanların hipotansif etkisini arttırabilir.

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

Antikolinergik özellikli atropinin veya diğer ilaçların antikolinergik etkileri artabilir.

Antipsikotikler, adrenalın ve diğer semptomimetik ajanların etkisini antagonize edebilir.

Antipsikotiklerin lityum veya sibutramin ile beraber kullanımı nörotoksisite riskini arttırır. Trisiklik antidepressanların metabolizması inhibe edilebilir ve diyabetin kontrolü bozulabilir.

Zuklopentiksol, levodopa ve adrenerjik ilaçların etkilerini azaltabilir.

Antipsikotikler aynı zamanda antikonvülsanların etkinliğini bozabilir.

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

Zuklopentiksol CYP2D6 tarafından kısmen metabolize edildiğinden, bu enzimi inhibe ettiği bilinen ilaçların beraber kullanımı beklenenden daha yüksek zuklopentiksol plazma konsantrasyonlarına, dolayısıyla advers etki ve kardiyotoksisite riskinde artışa sebep olabilir.

Antipsikotik tedaviye bağlı QT aralığı uzamaları, QT aralığını belirgin şekilde uzattığı bilinen diğer ilaçların eş zamanlı uygulamasıyla daha da şiddetlenebilir. Bu ilaçların eş zamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bununla ilgili sınıflar aşağıdakileri içermektedir:

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

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

Tiyazid diüretikleri gibi elektrolit dengesini bozduğu (hipokalemi) bilinen ilaçlar ve züklopentiksolün 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 züklopentiksol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelişlerdir.

##### **Gebelik dönemi**

CLOPIXOL'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. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Züklopentiksol, 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, yenidoğanlar 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 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 zoklopentiksol uygulaması çiftleşmede hafif gecikme ile ilişkilendirilmiştir.

Zoklopentiksolün diyet ile verildiği bir deneyde, çiftleşme performansında bozukluk ve dölleme oranında azalma tespit edilmiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler**

CLOPIXOL sedatif bir ilaçtır. Psikotropik ilaç tedavisi gören hastaların genel dikkat ve konsantrasyon seviyelerinde biraz bozukluk 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 tedavinin erken evresinde ekstrapiramidal reaksiyonlar meydana gelebilir. Çoğu durumda 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, tedavinin 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

#### **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**

Bilinmiyör: 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, hipotermi, pireksi

Antipsikotikler terapötik grubuna dahil olan diğer ilaçlarda olduğu gibi, züklopentiksöl 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).

Çok seyrek olarak, antipsikotik ilaç kullanımı ile birlikte pulmoner embolizm vakaları ve derin ven trombozu vakaları dahil olmak üzere venöz tromboembolizm vakaları bildirilmiştir.

Züklopentiksölün 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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, hipotansiyon, şok, hipertermi veya hipotermi, ekstrapiramidal semptomlar.

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

Züklopentiksölün klinik çalışmalarda kullanılmış olan en yüksek oral dozu günde 450 mg'dır.

### 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 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. Gastrik lavaj göz önünde bulundurulmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

*Farmakoterapötik grubu:* Antipsikotikler – Tiyoksanten türevi.

ATC kodu: N05AF05

*Etki mekanizması:*

Zukloperitoksol 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* zukloperitoksolün D1 ve D2 dopamin reseptörlerine,  $\alpha_1$ -adrenoseptörlerine ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine afinitesi yüksektir, ancak kolinerjik muskarinik reseptörlere afinitesi yoktur. Histamin (H<sub>1</sub>) reseptörlerine afinitesi düşüktür,  $\alpha_2$ -adrenoseptörlerini bloke edici aktiviteye sahip değildir.

*İn vivo* olarak D2 bağlanma yerlerine afinitesi, D1 reseptörlerine afinitesinden yüksektir. Zukloperitoksolün 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.

Lökomotor aktivite inhibisyonu ve alkol ile barbitüratın indüklediği uyku süresinin uzaması, zukloperitoksolün sedatif etkisine işaret etmektedir.

Diğer çoğu nöroleptikler gibi, zukloperitoksol serum prolaktin seviyesini artırır.

*Klinik etkililik:*

Zukloperitoksol, klinikte, akut ve kronik psikozların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır.

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

Zukloperitoksol geçici ve doza bağımlı bir sedasyon oluşturur. Ancak bu tür bir başlangıç sedasyonu hastalığın akut fazında genellikle avantaj sağlar. Bu özgün olmayan sedatif etkiye karşı tolerans çabuk gelişir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Oral alımından sonra maksimum serum seviyelerine yaklaşık 3-6 saatte ulaşılmıştır. Zuklopentiksol yemeklerden bağımsız olarak alınabilir. Oral biyoyararlanımı yaklaşık % 44'tür.

Zuklopentiksol dozu ile serumda elde edilen konsantrasyon arasında iyi bir korelasyon vardır. İnsandaki biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 1 gündür.

### Dağılım:

Zuklopentiksol karaciğerde, akciğerlerde, bağırsaklarda ve böbrekte dağılır, beyinde ise kısmen düşük konsantrasyonda dağılım sergiler. Az miktarda ilaç veya metabolitleri plasentayı geçer ve süt ile atılır.

Görünür dağılım hacmi ( $V_d$ ) $_{\beta}$  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 dokulardaki 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 miktarda 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.

Feçesle eliminasyon yolu baskındır ve çoğunlukla değişmemiş zuklopentiksol ve N-dealkilat metaboliti bu yolla atılır.

### Doğrusallık:

Kinetiği doğrusaldır. Kararlı durum plazma seviyelerine yaklaşık 3-5 günde erişilir. Günde tek doz 20 mg oral zuklopentiksole eşdeğer ortalama minimum kararlı durum seviyesi yaklaşık 25 nmol/L'dir.

## 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(ler):**

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 gerçekleşikten 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 peri/postnatal çalışmalarda 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 istatistiksel anlamı olmayan artış saptanmıştır. Bu tümör olgularında görülen hafif artış, sıçanlarda kullanıldığında prolaktin sekresyonunu arttıran D<sub>2</sub> antagonistlerinde görülen yaygın bir bulgudur. Sıçanlar ve insanlar arasında prolaktine ilişkin fizyolojik farklılıklar, bu bulguların klinik önemini belirsiz kılmaktadır. Ancak hastalarda onkojenik bir riski öngörmediği kabul edilmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

*Tablet çekirdeği:*

Patates nişastası  
Laktoz monohidrat (inek sütü şekeri)  
Mikrokristalin selüloz  
Kopolividon  
Gliserol (%85)  
Talk  
Hidrojenlenmiş hint yağı  
Magnezyum stearat

*Kaplama:*

Hipromelloz 5  
Makrogol 6000  
Titanyum dioksit (E 171)  
Kırmızı demir oksit (E 172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yeterli bilgi yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

CLOPIXOL® film kaplı tablet, 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, HDPE plastik şişede 20 ve 50 film kaplı tablet.

### **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  
Ümraniye / İstanbul  
Tel: 0216 538 96 00  
Faks: 0216 425 46 35

**8. RUHSAT NUMARASI**

2020/179

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.08.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**