Clopixol

samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopixol Depot 200 mg/ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zuclopenthixol decanoaat 200 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere geelachtige olie, praktisch vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aangewezen voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie en andere psychotische stoornissen, vooral met symptomen als hallucinaties, wanen en denkstoornissen die gepaard gaan met agitatie, rusteloosheid, vijandigheid en agressiviteit.

Clopixol Depot is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
De toe te dienen dosis en het interval tussen de injecties zullen individueel aangepast worden door de behandelende arts aan de klinische toestand van de patiënt. Dit om een maximale onderdrukking van de psychotische symptomen te bereiken met een minimum aan nevenwerkingen.
Als onderhoudsbehandeling is de dosis normaal van 200 tot 400 mg (1-2 ml) om de 2 à 4 weken.

Bij sommige patiënten is een hogere dosis of een kortere periode tussen de injecties nodig.
Injectievolumes die de 2 ml overschrijden moeten worden verdeeld over 2 injectieplaatsen.

Om van een orale zuclopenthixol of een zuclopenthixol acetaat i.m. behandeling over te gaan tot een onderhoudsbehandeling met zuclopenthixol decanoaat moeten volgende richtlijnen in acht worden genomen:

1) Overgang van orale zuclopenthixol naar zuclopenthixol decanoaat
x mg per os per dag komt overeen met 8x mg decanoaat om de 2 weken.
x mg per os per dag komt overeen met 16x mg decanoaat om de 4 weken.

Tijdens de eerste week na de eerste injectie, moet behandeling met oraal zuclopenthixol worden verder gezet, doch in verlaagde dosis.

2) Overgang van zuclopenthixol acetaat naar zuclopenthixol decanoaat
Gelijktijdig met de laatste injectie van zuclopenthixol acetaat (100 mg) kan 200-400 mg (1-2 ml) zuclopenthixol decanoaat 200 mg/ml intramusculair worden ingespoten en dit moet om de 2 weken herhaald worden. Hogere doses of kortere intervallen kunnen nodig zijn.

Zuclopenthixol acetaat en zuclopenthixol decanoaat mogen samen in een spuit worden gemengd en worden toegediend als één enkele injectie (co-injectie).
Patiënten die werden omgeschakeld van andere depot preparaten moeten een dosis van 200 mg zuclopenthixol decanoaat krijgen die equivalent is aan 25 mg flufenazine decanoaat, aan 40 mg cis(Z)-flupentixol decanoaat of aan 50 mg haloperidol decanoaat.

De volgende doses van zuclopenthixol decanoaat en het interval tussen de injecties moeten worden aangepast aan de respons van de patiënt.

Ouderen
Aan ouderen moeten zo laag mogelijke doses worden toegediend.

Kinderen
Clopixol Depot is niet aangewezen voor gebruik bij kinderen door gebrek aan klinische gegevens.

Verminderde nierfunctie
Clopixol Depot mag aan gebruikelijke doses worden gegeven aan patiënten met verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie
Voorzichtig doseren en, indien mogelijk, is een gehaltebepaling in het bloed aangewezen.

Wijze van toediening

Clopixol Depot wordt toegediend als intramusculaire injectie in de bovenste buitenquadrant van de gluteale regio. Injectievolumes die 2 ml overschrijden moeten verdeeld worden over 2 injectieplaatsen. Lokale tolerantie is goed.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

Circulatoire collaps, verminderd bewustzijn ongeacht de oorzaak (vb. intoxicatie met alcohol, barbituraten of opiaten), coma.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Met eender welk neurolepticum bestaat de mogelijkheid tot het ontwikkelen van **een maligne neuroleptisch syndroom** (hyperthermie, spierstijfheid, labiel bewustzijn, onstabiele werking van het autonome zenuwstelsel). Dit risico is echter groter met meer krachtige neuroleptica. Patiënten met een vooraf bestaand organisch hersensyndroom, met mentale achterstand, en onderhevig aan opiaten- en alcoholmisbruik zijn oververtegenwoordigd onder de gevallen met fatale afloop.

Behandeling: de neuroleptica behandeling stoppen. De behandeling is symptomatisch en betreft algemene ondersteunende maatregelen. Dantrolene en bromocriptine kunnen nuttig zijn.

Na het stoppen met de orale neuroleptica kunnen de symptomen nog een week of langer aanhouden; zelfs nog iets langer wanneer geassocieerd met de depot-vormen.

Extrapyramidale symptomen kunnen optreden, vooral tijdens de eerste paar dagen na een injectie en bij het begin van de behandeling. In de meeste gevallen kunnen deze voldoende bedwongen worden door verlaging van de dosis en/of door behandeling met antiparkinsonmiddelen. Het routinematige profylactische gebruik van antiparkinsonmiddelen is echter niet aangewezen. Antiparkinsonmiddelen verbeteren de symptomen van tardieve dyskinesieën niet en kunnen ze zelfs verergeren. Verlagen van de dosis of, indien mogelijk, is stoppen van de zuclopenthixol therapie aan te raden. Bij aanhoudende akathisie kan toedienen van een benzodiazepine of propranolol nuttig zijn.

Dysfagie kan optreden secundair aan extrapiramidale symptomen, evenals aan sialorroe, sedatie en het maligne neuroleptisch syndroom, en kan leiden tot levensbedreigende complicaties zoals aspiratiepneumonie en verstikking.

Zoals de andere neuroleptica moet zuclopenthixol met **voorzichtigheid** gebruikt worden bij patiënten met **organisch hersensyndroom, convulsies, diabetes, gevorderde lever- of nieraandoening**.

Zoals beschreven met andere psychotrope geneesmiddelen, kan zuclopenthixol decanoaat de **insuline- en glucosewaarden** in het bloed wijzigen, waardoor de antidiabetestherapie bij diabetici dient te worden aangepast.

Bij lange duur behandeling, vooral aan hoge doses, moeten patiënten van nabij worden gevolgd, om zo mogelijk de onderhoudsdosis te verlagen.

Grote voorzichtigheid is geboden bij patiënten met **kamerhoekblok-glaucoom of met een prostaathypertrofie**.
Hyperprolactinemie, zoals wordt veroorzaakt door toediening van Clopixol Depot, kan de prognose van een voorbestaande borstkanker negatief beïnvloeden. Het geneesmiddel zal daarom met voorzichtigheid worden toegediend in dergelijke omstandigheden.

Zoals met andere geneesmiddelen die behoren tot de therapeutische klasse van de antipsychotica, kan zuclopenthixol decanoaat QT verlenging veroorzaken.
Aanhoudende **QT interval** verlengingen kunnen het risico op maligne aritmieën verhogen. Om die reden moet zuclopenthixol decanoaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij vatbare personen (hypokaliëmie, hypomagnesie of genetische aanleg) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire stoornis, vb. QT verlenging, significante bradycardie (< 50 slagen per minuut), een recent acuut myocardinfarct, ongecompenseerd hartfalen, of cardiale aritmieën. Daarnaast dient zuclopenthixol met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging
Gelijktijdige behandeling met andere antipsychotica moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Enkele gevallen van veneuze trombo-embolie (**VTE**) werden gemeld na het gebruik van antipsychotica. Vermits patiënten die worden behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor VTE vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE te worden geïdentificeerd voor en tijdens de behandeling met Clopixol en preventieve maatregelen te worden getroffen.

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose werden gerapporteerd bij antipsychotica, waaronder zuclopenthixol decanoaat.
Langwerkende depot antipsychotica moeten voorzichtig gebruikt worden in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan gekend is dat zij myelosuppressief potentieel hebben, aangezien deze niet snel uit het lichaam kunnen verwijderd worden in gevallen waar dit nodig zou kunnen zijn.

Ouderen

Cerebrovasculair
Tijdens gerandomiseerde, placebo gecontroleerde klinische studies, werd bij **demente** patiënten ongeveer een verdrievoudiging van het risico op **cerebrovasculaire ongewenste effecten** waargenomen met sommige atypische antipsychotica. Het mechanisme voor dit verhoogd risico is niet gekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of voor andere patiëntengroepen. Clopixol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met risicofactoren voor een cerebrovasculair accident.

Verhoogd sterftecijfer bij ouderen met dementie
Gegevens uit twee grootschalige observationele studies wijzen op een licht verhoogd sterfterisico bij ouderen met dementie die behandeld worden met antipsychotica in vergelijking met ouderen die geen behandeling volgen. Momenteel zijn er onvoldoende gegevens om een nauwkeurige schatting te maken van de precieze omvang van het risico. De oorzaak van het verhoogd risico is nog onbekend.

Clopixol Depot is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde gedragsstoornissen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die voorzichtigheid in gebruik vergen

Zuclopenthixol decanoaat kan het sedatieve effect van alcohol, barbituraten en van andere geneesmiddelen die onderdrukking van het centraal zenuwstelsel veroorzaken, versterken.

Neuroleptica kunnen het bloeddrukverlagend effect van antihypertensiva versterken of tegenwerken.

Gelijktijdig gebruik van neuroleptica en lithium verhoogt het risico op neurotoxiciteit.

Neuroleptica verlagen de convulsiedrempel; bijgevolg is voorzichtigheid aangewezen bij gelijktijdig gebruik met andere stoffen die convulsies kunnen veroorzaken, b.v. tramadol.

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva en neuroleptica kunnen elkaars metabolisme remmen.

Zuclopenthixol decanoaat kan het effect van levodopa en van adrenerge geneesmiddelen, waaronder dopamine agonisten, verminderen.

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide en piperazine verhoogt het risico op een extrapiramidale stoornis.

Gezien zuclopenthixol gedeeltelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2D6, kan gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit enzyme remmen, resulteren in een daling van de plasmaklaring van zuclopenthixol.

In verband met antipsychotische behandeling, kan verlenging van het QT interval verergeren door het gelijktijdig toedienen van andere geneesmiddelen, waarvan gekend is dat zij significant het QT interval verlengen en met geneesmiddelen die de elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), en met geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken. Het gelijktijdig toedienen van dit soort geneesmiddelen moet worden vermeden.
Betrokken klassen van geneesmiddelen zijn onder meer:

- Klasse Ia en III antiaritmica (vb. quinidine, amiodarone, sotalol)
- Sommige antipsychotica (vb. thioridazide)
- Sommige macroliden (vb. erythromycine)
- Sommige antihistaminica (vb. terfenadine)
- Sommige quinolone antibiotica (vb. moxifloxacine)

Deze lijst is niet volledig en andere specifieke geneesmiddelen die gekend zijn om hun significante QT interval verlenging (vb. lithium), moeten worden vermeden.

Geneesmiddelen, waarvan gekend is dat ze de electrolytenbalans verstoren zoals de thiaziden-diuretica (hypokaliëmie) of waarvan gekend is dat ze de plasmaconcentraties van zuclopenthixol verhogen, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt daar deze het risico op QT verlenging en maligne aritmieën kunnen doen toenemen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Zuclopenthixol decanoaat zal slechts worden toegediend tijdens de zwangerschap wanneer het therapeutisch voordeel voor de patiënt groter is dan de foetale risico's.

Pasgeborenen die aan antipsychotica (waaronder Clopixol Depot) werden blootgesteld tijdens het derde trimester van de zwangerschap vertonen het risico op bijwerkingen waaronder extrapyramidale– en/of discontinueringssymptomen die kunnen variëren in ernst en duur na de bevalling. Onrust, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornissen werden gerapporteerd. Bijgevolg dienen pasgeborenen nauwgezet te worden opgevolgd.

Pasgeborenen van moeders die met neuroleptica behandeld werden op het einde van de zwangerschap, of tijdens de bevalling, kunnen tekenen vertonen van intoxicatie, zoals lethargie, tremor en hyperexcitabiliteit en hebben een lagere Apgar score.

Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Gezien de lage concentraties zuclopenthixol teruggevonden in de moedermelk, is het onwaarschijnlijk dat, bij therapeutische dosis, dit een invloed heeft op het kind. De dosis opgenomen door het kind is minder dan 1% van de door de moeder ingenomen dosis per gewichtseenheid (in mg/kg). Indien het klinisch belang primeert, mag borstvoeding voortgezet worden tijdens de zuclopenthixol decanoaat therapie, maar observatie van het kind, vooral tijdens de eerste 4 weken na de geboorte, wordt aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens uit klinische studies over het effect van de werkzame stof zuclopenthixol op de vruchtbaarheid beschikbaar.

Bij mensen werden bijwerkingen zoals hyperprolactinemie, galactorree, amenorree, erectiele dysfunctie en ejaculatiestoornis gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen een negatieve impact hebben op het seksueel functioneren en de vruchtbaarheid bij de vrouw en/of de man.

Als klinisch significante hyperprolactinemie, galactorree, amenorree of seksuele dysfunctie zich voordoen, moet een dosisvermindering (indien mogelijk) of stopzetting van de behandeling overwogen worden. De bijwerkingen zijn omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling.

Onderzoek bij dieren heeft een negatief effect op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Clopixol Depot werkt sederend wat een kleine tot matige invloed heeft op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Van patiënten die psychotrope medicatie gebruiken mag enige verzwakking in aandacht en concentratie verwacht worden. Aldus moeten ze gewaarschuwd worden inzake de mogelijkheid om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meeste ongewenste effecten zijn dosis afhankelijk. Frequentie en ernst zijn meest uitgesproken in het begin van de behandeling en nemen af naarmate de behandeling wordt voortgezet.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De gerapporteerde frequenties werden uit de literatuur overgenomen en komen ook van spontane rapportering. De frequenties worden gedefinieerd als volgt:
zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Thrombocytopenie, neutropenie, leukopenie, agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Hypersensitiviteit, anafylactische reactie

Endocriene aandoeningen	Zelden	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verhoogde eetlust, gewichtstoename
	Soms	Verminderde eetlust, gewichtsafname
	Zelden	Hyperglycemie, gestoorde glucose tolerantie, hyperlipidemie
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia, depressie, angst, zenuwachtigheid, abnormaal dromen, agitatie, verminderd libido
	Soms	Apathie, nachtmerries, verhoogd libido, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, akathisie, hyperkinesie, hypokinesie, extrapyramidale symptomen (zie rubriek 4.4)
	Vaak	Tremor, dystonie, hypertonie, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesieën, aandachtsstoornissen, amnesie, abnormale loop
	Soms	Tardieve dyskinesieën, hyperreflexie, dyskinesie, parkinsonisme, syncope, ataxie, spraakstoornis, hypotonie, convulsies, migraine
	Zeer zelden	Maligne neuroleptisch syndroom
Oogaandoeningen	Vaak	Accommodatiestoornissen, abnormaal zicht
	Soms	Oculogyrische crisis, mydriase
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo
	Soms	Hyperacusis, tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie, palpitaties
	Zelden	Electrocardiogram verlengd QT
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie, orthostatische hypotensie
	Soms	warmteopwellingen
	Zeer zelden	Veneuze thrombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Nasale congestie, dyspnoea
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond
	Vaak	Overmatige speekselsecretie, obstipatie, braken, dyspepsie, diarree
	Soms	Abdominale pijn, nausea, flatulentie
	Zelden	Dysfagie* (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verstoorde leverfunctietesten
	Zeer zelden	Cholestatische hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrose, pruritus
	Soms	Rash, fotosensitiviteitsreactie, pigmentatiestoornis, seborrhoea, dermatitis, purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
	Soms	Spierrigiditeit, trismus, torticollis
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornis, urinaire retentie, polyurie

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Niet bekend	discontinuerings-syndroom bij pasgeborenen (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Ejaculatiestoornis, erectiestoornis, orgasmestoornis bij de vrouw, vulvovaginale droogheid
	Zelden	Gynecomastie, galactorree, amenorree, priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie, vermoeidheid, zich onwel voelen, pijn
	Soms	Dorst, reactie op de plaats van injectie, hypothermie, koorts,

**Dysfagie kan optreden secundair aan extrapiramidale symptomen, evenals aan sialorroe, sedatie en het maligne neuroleptisch syndroom, en kan leiden tot levensbedreigende complicaties zoals aspiratiepneumonie en verstikking.*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Zoals met andere geneesmiddelen, behorend tot de therapeutische klasse van de antipsychotica, werden zeldzame gevallen van QT-verlenging, ventriculaire aritmie, ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, Torsades de Pointes, hartstilstand en plotse onverklaarbare dood gerapporteerd onder zuclopenthixol decanoaat (zie rubriek 4.4).

Het abrupt stoppen van zuclopenthixoldecanoaat kan gepaard gaan met dervingsverschijnselen. De vaakst geziene symptomen zijn nausea, braken, anorexie, diarree, rhinorree, zweten, myalgie, paresthesieën, insomnia, rusteloosheid, angst en agitatie. Patiënten kunnen ook vertigo, alternerend warmte- en koudegevoel en tremor ervaren. Over het algemeen treden de symptomen op 1 tot 4 dagen na het stoppen van de behandeling en verminderen ze na 7 tot 14 dagen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:
voor België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Gelet op de toedieningsvorm is het weinig waarschijnlijk dat symptomen van overdosering zich voordoen.

Symptomen
Slaperigheid, coma, bewegingsstoornissen, convulsies, shock, hyperthermie/hypothermie.

Wanneer als overdosis ingenomen samen met geneesmiddelen waarvan gekend is dat zij een werking op het hart hebben, werden wijzigingen in het ECG, QT verlenging, Torsades de Pointes, hartstilstand en ventriculaire aritmieën gerapporteerd.

Behandeling
De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Maatregelen ter ondersteuning van het ademhalings- en cardiovasculair systeem moeten worden ingesteld. Epinefrine (adrenaline) zal niet worden toegediend uit gevaar voor verdere bloeddrukdaling. Convulsies kunnen worden behandeld met diazepam en de bewegingsstoornissen met biperideen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Neuroleptica (antipsychotica); ATC-code: N05AF05.

Werkingsmechanisme
Zuclopenthixol is een neurolepticum dat behoort tot de groep der thioxanthenen. Het antipsychotisch effect van neuroleptica is gebonden aan hun dopamine receptor blokkade effect, maar mogelijk speelt 5-HT(5-hydroxidetryptamine) receptor blokkade ook een rol. *In vitro* heeft zuclopenthixol een hoge affiniteit voor zowel de dopamine D_1 en D_2 receptoren als voor α_1-adrenoreceptoren en 5-HT_2 receptoren maar geen affiniteit voor cholinerge muscarine receptoren. Het bezit een zwakke histamine (H_1) receptor affiniteit en geen α_2-adrenoreceptor blokkeringsactiviteit.

In vivo neemt de affiniteit voor de D_2 bindingsplaatsen de bovenhand op de affiniteit voor de D_1 receptoren.
Zuclopenthixol werd als krachtig neurolepticum bevonden in alle gedragsstudies op vlak van neuroleptische (dopamine receptor blokkade) werking. Correlatie werd gevonden in *in vivo* testmodellen, de affiniteit voor dopamine D_2 bindingsplaatsen *in vitro* en de gemiddelde dagelijkse orale antipsychotische doses.

Zoals de meeste neuroleptica, verhoogt zuclopenthixol het prolactinegehalte in het plasma.

Farmacologische studies hebben duidelijk aangetoond dat de olieoplossing van zuclopenthixol decanoaat een verlengde neuroleptische werking heeft en dat de hoeveelheid geneesmiddel die nodig is om een zekere werking te onderhouden over een langere periode, aanzienlijk lager ligt met het depot preparaat dan met de dagelijkse orale toediening van zuclopenthixol. Naar klinisch gebruik toe, kunnen de resultaten van de farmacologische studies erop wijzen dat met het depot preparaat, een verlengd neuroleptisch effect kan worden bekomen zonder belangrijke sedatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In klinisch gebruik is zuclopenthixol decanoaat bedoeld voor de onderhoudsbehandeling bij chronisch psychotische patiënten. Positieve resultaten werden ook bereikt voor het onder controle houden van hyperactieve en agressieve mentaal gehandicapte patiënten.

Zuclopenthixol decanoaat induceert een dosisafhankelijke sedatie, die van voorbijgaande aard is. Als de patiënt echter wordt omgeschakeld van een orale zuclopenthixol - of van een i.m. zuclopenthixol acetaat behandeling naar een onderhoudsbehandeling met zuclopenthixol decanoaat, zal sedatie geen problemen opleveren. Tolerantie van dit niet specifieke sedatief effect ontwikkelt snel.

Zuclopenthixol decanoaat is vooral nuttig voor de behandeling van geagiteerde, rusteloze, vijandige of agressieve patiënten.

Zuclopenthixol decanoaat laat een behandeling zonder onderbreking toe, vooral voor die patiënten die niet betrouwbaar zijn in het nemen van de voor hen voorgeschreven orale medicatie. Zuclopenthixol decanoaat voorkomt aldus frequent herval voor patiënten die niet therapietrouw zijn met orale medicatie.

Pediatrische patienten
Geen gegevens beschikbaar

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Door het veresteren van zuclopenthixol met decaanzuur wordt zuclopenthixol omgezet tot een uiterst lipofiele stof, het zuclopenthixol decanoaat. Opgelost in plantaardige olie en intramusculair ingespoten diffundeert het ester traag uit de oliefase naar de waterige fase van het lichaam, waar het enzymatisch snel wordt gehydrolyseerd en het de actieve substantie zuclopenthixol vrijzet.

Maximale serumconcentraties worden bereikt over een periode van 3-7 dagen na de intramusculaire injectie. De halfwaardetijd wordt geschat op 3 weken (welke de vrijzetting van de oliefase weergeeft); de steady state voorwaarden worden bereikt bij herhaaldelijke toediening na ongeveer 3 maanden.

Distributie
Het fictief verdelingsvolume $(V_d)_\beta$ is ongeveer 20 l/kg. De serumeiwitbinding is ongeveer 98-99%.

Biotransformatie
Het metabolisme van zuclopenthixol volgt voornamelijk 3 wegen: een sulfoxydatie, een N-dealkylering van de laterale keten, en een glucuronidering. De metabolieten bezitten geen farmacologische activiteit. Zuclopenthixol bevindt zich in hogere mate dan zijn metabolieten in de hersenen en in andere weefsels.

Eliminatie
De eliminatie halfwaardetijd ($T_{½\beta}$) van zuclopenthixol is ongeveer 20 uur en de gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is ongeveer 0,86 l/min.

Zuclopenthixol wordt voornamelijk uitgescheiden via de faeces, maar ook in enige mate (ongeveer 10%) via de urine. Enkel ongeveer 0,1% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden met de urine, hetgeen erop wijst dat de belasting van het geneesmiddel op de nieren te verwaarlozen is.

Zuclopenthixol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij moeders die borstvoeding geven. Na oraal gebruik of met de decanoaat-vorm bij vrouwen, was in steadystate de gemiddelde pre-dosis verhouding van melkconcentratie/serumconcentratie ongeveer 0,29.

Lineariteit
De kinetiek heeft een lineair verloop. De gemiddelde steady-state serumspiegel van zuclopenthixol voor injectie overeenkomstig een dosis van 200 mg zuclopenthixol decanoaat om de 2 weken, is ongeveer 10 ngl/l (25 nmol/ml).

Ouderen
De farmacokinetische parameters zijn helemaal niet afhankelijk van de leeftijd van de patiënt.

Verminderde nierfunctie
Gebaseerd op bovenstaande kenmerken voor eliminatie is het redelijk aan te nemen dat verminderde nierfunctie waarschijnlijk niet veel invloed heeft op de serumspiegels van de moederstof.

Verminderde leverfunctie
Geen gegevens beschikbaar

Polymorfisme
Een onderzoek in vivo heeft aangetoond dat de metabolisatie gedeeltelijk onderhevig is aan genetisch polymorfisme van sparteïne/debrisoquine oxidatie (CYP2D6).

Farmacokinetishe/farmacodynamische relatie
Een pre-injectie plasmaconcentratie van 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) en een max./min. fluctuatie < 2,5 wordt voorgesteld als richtlijn voor de onderhoudsbehandeling bij patiënten met zwakke tot matige graad van schizofrenie. Op farmacokinetisch vlak, is een dosis van 200 mg/2 weken of 400 mg/4 weken zuclopenthixol decanoaat equivalent aan een dagelijkse orale dosis van 25 mg zuclopenthixol.

Pediatrische patienten
Geen gegevens beschikbaar

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit
In chronische toxiciteitsstudies waren er geen verontrustende bevindingen voor het therapeutische gebruik van zuclopenthixol.

Reproductiviteitstoxiciteit
In een studie over 3 generaties bij ratten werd een vertraging van het paren waargenomen. Na het paren was er geen effect op de fertiliteit. Bij een proef waarbij zuclopenthixol werd toegediend via de voeding, werden een verstoorde paringsprestatie en verminderde kans op conceptie waargenomen.

Reproductiviteitsstudies bij dieren hebben geen embryotoxische of teratogene effecten aangetoond. In een peri/postnatale studie bij ratten, resulteerden doseringen van 5 en 15 mg/kg/dag in een stijging van doodgeboren jongen, verminderd aantal overlevende jongen en vertraagde ontwikkeling van de jongen. De klinische significantie van deze bevindingen is onduidelijk en het is mogelijk dat het effect op de jongen te wijten was aan verwaarlozing door de moederdieren, die werden blootgesteld aan toxische doses tijdens de dracht.

Mutageniciteit en carcinogeniciteit
Zuclopenthixol heeft geen mutageen, noch carcinogeen potentieel.
Een oncogeniciteitsstudie bij de rat aan 30 mg/kg/dag (hoogste doseringen) gedurende twee jaar resulteerde in een niet statistisch bewezen zwakke stijging in incidentie van mammaire adenocarcinomen, adenomen van de eilandcellen in de pancreas, carcinomen bij vrouwelijke dieren, en thyroïdale parafolliculaire carcinomen. De zwakke stijging in de incidentie van deze tumoren zijn algemene bevindingen voor D_2 antagonisten die, wanneer toegediend aan ratten, de prolactinesecretie verhogen. De fysiologische verschillen tussen ratten en mensen in verband met prolactine maken de klinische significantie van deze bevindingen onduidelijk; maar aangenomen werd dat dit geen voorspelling is op een oncogeen risico voor patiënten.

Lokale toxiciteit
Lokale spierschade werd gezien na injectie van neuroleptica in waterige oplossingen, waaronder zuclopenthixol. De spierschade is veel ernstiger in graad met waterige oplossingen van neuroleptica dan met olie-oplossingen van zuclopenthixol acetaat en zuclopenthixol decanoaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Middellange keten, verzadigde triglyceriden

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Zuclopenthixol decanoaat mag enkel worden gemengd met zuclopenthixol acetaat, hetgeen ook opgelost is in middellange keten, verzadigde triglyceriden.

Zuclopenthixol decanoaat mag niet worden gemengd met andere depot preparaten die sesamolie als vehikel bevatten, daar dit drastische wijzigingen teweeg brengt in de farmacokinetische eigenschappen van de betrokken preparaten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze ampullen (Type I glas) van 1 ml
Dozen met 1 x 1 ml, 10 x 1 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lundbeck n.v.
Stephanie Square Centre
Louizalaan 65/11
1050 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE104736

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning : 01 juni 1976
Datum van laatste verlenging : 17 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026
Datum van herziening van de tekst: 01/2026