

# Clopixol Acutard

---

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopixol Acutard 50 mg/ml oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zucloperthixol acetaat 50 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, lichtgele olie, zo goed als vrij van deeltjes

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Clopixol Acutard is aangewezen als startbehandeling van acute psychosen, manische toestanden en exacerbaties van chronische psychosen, indien een perorale behandeling niet mogelijk is.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### *Volwassenen*

De dosis zal worden bepaald in functie van de klinische toestand van de patiënt.

Gewoonlijk is de dosering 50-150 mg (1-3 ml) intramusculair toegediend, indien nodig herhaald na een interval van 2 à 3 dagen. In enkele gevallen is het nodig de patiënt een tweede injectie toe te dienen binnen de eerste 24 à 48 uur.

Zuclopendixol acetaat is niet aangewezen voor langdurig gebruik en de behandelingsduur zou de 2 weken niet mogen overschrijden. De maximum geaccumuleerde dosering zou niet hoger moeten zijn dan 400 mg en het aantal inspuitingen niet hoger dan vier.

De onderhoudsbehandeling zal hetzij met een orale toediening van zuclopendixol, hetzij met een i.m. toediening van zuclopendixol decanoaat worden toegepast, volgens de volgende richtlijnen:

#### 1) *Overschakelen op oraal zuclopendixol:*

een patiënt, behandeld met 100 mg zuclopendixol acetaat, zou na 2 tot 3 dagen na de laatste zuclopendixol acetaat injectie, moeten overgeschakeld worden op een orale behandeling met ongeveer 40 mg/dag, mogelijk verdeeld over verschillende innamen. Indien nodig, kan de dosis verder opgedreven worden tot 75 mg of meer per dag en dit in stappen van 10-20 mg om de 2 à 3 dagen.

#### 2) *Overschakelen op zuclopendixol decanoaat:*

samen met de laatste zuclopendixol acetaat injectie (100 mg), moet intramusculair een zuclopendixol decanoaat injectie van 200 mg-400 mg (1 ml-2 ml) worden toegediend die om de 2 weken herhaald wordt. Hogere doses en kortere intervallen kunnen nodig zijn.

Zuclopendixol acetaat en zuclopendixol decanoaat kunnen samen worden gemengd in een spuit om zo in één injectie toe te dienen.

De daaropvolgende doses van zuclopendixol decanoaat en intervallen tussen de injecties gebeuren in functie van de respons van de patiënt.

#### *Ouderen*

Bij ouderen kan het nodig zijn de dosis te verlagen. Maximale dosis per injectie van 100 mg is wenselijk.

#### *Pediatrische patiënten*

Clopixol Acutard wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen door gebrek aan klinische gegevens.

#### *Verminderde nierfunctie*

Clopixol Acutard kan in de gebruikelijke dosis worden toegediend aan patiënten met verminderde nierfunctie.

#### *Verminderde leverfunctie*

Patiënten met een leverfunctiestoornis krijgen de helft van de aanbevolen dosis toegediend en, indien mogelijk, wordt een gehaltebepaling in het bloed aangeraden.

### Wijze van toediening

Clopixol Acutard wordt intramusculair ingespoten in het bovenste buitenkwadrant van de gluteale streek. Injectievolumes die de 2 ml overschrijden moeten over twee injectieplaatsen worden verdeeld.

## 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. intoxicaties 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 bestaande herseninsufficiëntie, met mentale achterstand, en onderhevig aan opiaten- en alcoholmisbruik zijn oververtegenwoordigd onder de fatale gevallen.

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.

Extrapiramidale 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 deze geneesmiddelen is echter niet aangewezen. Antiparkinsonmiddelen verbeteren de symptomen van tardieve dyskinesieën niet en kunnen ze zelfs verergeren. Verlagen van de dosis of, indien mogelijk, stoppen van de zucloperthixol therapie is 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 zucloperthixol met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met herseninsufficiëntie, convulsies, diabetes, uitgesproken lever- of nier aandoening.

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

Bij lange duur behandelingen, vooral aan hoge doses, is het aan te raden de patiënt van nabij te volgen en periodiek te evalueren met het oog op het verlagen van de onderhoudsdosis.

Grote voorzichtigheid is geboden bij patiënten met kamerhoekblok-glaucoom of met een prostaathypertrofie.

Hyperprolactinemie, zoals wordt veroorzaakt door inname van Clopixol Acutard, kan de prognose van een voorbestaande borstkanker negatief beïnvloeden. Het geneesmiddel zal daarom met voorzichtigheid worden toegeediend in dergelijke omstandigheden.

Zoals met andere geneesmiddelen die behoren tot de therapeutische klasse van de antipsychotica, kan zucloperthixol QT verlenging veroorzaken. Aanhoudende QT interval verlengingen kunnen het risico op maligne aritmieën verhogen. Om die reden moet zucloperthixol met voorzichtigheid worden gebruikt bij vatbare personen (met 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.

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.

#### *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. Zucloperthixol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met risico-factoren 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 Acutard 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*

Zuclopendixol 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; het antihypertensief effect van guanfacine en van gelijkaardig werkende substanties wordt verminderd.

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, bijv. tramadol.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica kunnen elkaars metabolisme remmen.

Zuclopendixol kan het effect van levodopa en van adrenerge geneesmiddelen verminderen.

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

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

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. 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, dofetilide)
- Sommige antipsychotica (vb. thioridazide)
- Sommige macroliden (vb. erythromycine)
- Sommige antihistaminica (vb. terfenadine, astemizole)
- Sommige quinolone antibiotica (vb. gatifloxacin, moxifloxacin)

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

Geneesmiddelen, waarvan gekend is dat ze de elektrolytenbalans verstoren zoals de thiaziden-diuretica (hypokaliëmie) of waarvan gekend is dat ze de plasmaconcentraties van zuclopendixol 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

Zuclopendixol acetaat 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 Acutard) 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.

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

### Borstvoeding

Gezien de lage concentraties zuclopendixol 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 zuclopendixol acetaat therapie, maar observatie van het kind, vooral tijdens de eerste 4 weken na de geboorte, wordt aanbevolen.

### Vruchtbaarheid

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 Acutard werkt sederend. Van patiënten die psychotrope medicatie gebruiken mag enige verzwakking in aandacht en concentratie verwacht worden. Aldus moeten ze gewaarschuwd worden wanneer zij mogelijk voertuigen besturen of machines bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

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.

De gerapporteerde frequenties werden uit de literatuur overgenomen en komen ook van spontane rapportering. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  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 tot zelden	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.*

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 en plotse onverklaarbare dood gerapporteerd onder zuclopendixol acetaat (zie rubriek 4.4).

Het abrupt stoppen van zuclopendixol acetaat 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:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Door de wijze van toediening is het weinig waarschijnlijk dat overdoseringssymptomen zich zouden 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 moeten worden ingesteld ter ondersteuning van het ademhalings- en cardiovasculair stelsel. Epinefrine (adrenaline) zal niet worden toegediend uit gevaar voor een verdere bloeddrukdaling. Convulsies kunnen worden behandeld met diazepam en extrapiramidale symptomen met biperideen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychotica – thioxantheenderivaat; ATC-code: N05AF05.

### Werkingsmechanisme

Zucloperthixol 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-hydroxydetryptamine) receptor blokkade ook een rol. *In vitro* heeft zucloperthixol een hoge affiniteit voor zowel de dopamine D<sub>1</sub> en D<sub>2</sub> receptoren als voor  $\alpha$ 1-adrenoreceptoren en 5-HT<sub>2</sub> receptoren maar geen affiniteit voor cholinerge muscarine receptoren. Het bezit een zwakke histamine (H<sub>1</sub>) receptor affiniteit en geen  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenoreceptor blokkeringsactiviteit.

*In vivo* neemt de affiniteit voor de D<sub>2</sub> bindingsplaatsen de bovenhand op de affiniteit voor de D<sub>1</sub> receptoren.

Zucloperthixol 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<sub>2</sub> bindingsplaatsen *in vitro* en de gemiddelde dagelijkse orale doses antipsychoticum.

Zoals de meeste neuroleptica, verhoogt zucloperthixol het prolactinegehalte in het bloed.

In farmacologische studies werd een uitgesproken effect waargenomen 4 uur na parenterale toediening van de zucloperthixol acetaat olie-oplossing. Een nog wat meer uitgesproken effect werd gezien na een periode van één tot drie dagen na de injectie. De daarop volgende dagen verminderde de werkzaamheid aanzienlijk.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch gebruik is zucloperthixol acetaat bedoeld voor de initiële behandeling van acute psychosen, manie en exacerbatie van chronische psychosen.

Eén enkele injectie van zucloperthixol acetaat volstaat voor een uitgesproken en snelle vermindering van de psychotische symptomen. De werkingsduur is 2 tot 3 dagen en gewoonlijk zijn één of twee injecties voldoende vooraleer de patiënt kan overschakelen naar een behandeling met de orale – of de depot vorm.

Naast het veroorzaken van een significante reductie of een volledige eliminatie van de kernsymptomen van schizofrenie, zoals hallucinaties, wanen en denkstoornissen, heeft zucloperthixol ook een uitgesproken effect op de symptomen die hiermee gepaard gaan, zoals vijandigheid, achterdocht, agitatie en agressiviteit.

Zucloperthixol induceert een voorbijgaande dosisafhankelijke sedatie. Normaal gezien echter, is een dergelijke initiële sedatie een voordeel in de acute fase van de psychose, gezien het de patiënt kalmeert in de periode van acute fase vooraleer het antipsychotisch effect zich instelt. De niet-specifieke sedatie treedt snel op na de injectie, is significant na 2 uur en bereikt haar maximum in ongeveer 8 uur, waarna het substantieel vermindert en zwak blijft ondanks herhaalde injectie.

Zucloperthixol acetaat is bijzonder nuttig voor de behandeling van psychotische patiënten die geagiteerd, rusteloos, vijandig of agressief zijn.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Het veresteren van zuclopendixol met azijnzuur geeft een meer lipofiele substantie: het zuclopendixol-acetaat. Opgelost in plantaardige olie en i.m. ingespoten, diffundeert het ester uit de oliefase naar de waterige fase van het lichaam, waar het snel wordt gehydrolyseerd met vrijzetting van de actieve stof, zuclopendixol.

De maximale bloedspiegel wordt verkregen over een tijdspanne van 24-48 uur (gemiddeld 36 uur) na de intramusculaire inspuiting. De gemiddelde plasma eliminatie halfwaardetijd (die de vrijzetting van de oliefase weergeeft) is ongeveer 32 uur.

### Distributie

Het schijnbaar verdelingsvolume ( $V_d$ )<sub>β</sub> is ongeveer 20 l/kg.  
De plasma-eiwitbinding is ongeveer 98-99%.

### Biotransformatie

Het metabolisme van zuclopendixol volgt voornamelijk drie wegen: sulfoxidatie, N-dealkylatie van de laterale keten en glucuronidering. De metabolieten bezitten geen psychofarmacologische activiteit. Zuclopendixol bevindt zich in hogere mate dan de metabolieten in de hersenen en in andere weefsels.

### Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd ( $T_{1/2\beta}$ ) van zuclopendixol is ongeveer 20 uur en de gemiddelde plasmaklaring ( $Cl_s$ ) is ongeveer 0,86 l/min.

Zuclopendixol 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.

Zuclopendixol 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 steady state de gemiddelde pre-dosis verhouding van melkconcentratie/serumconcentratie ongeveer 0,29.

### Lineariteit

De kinetiek heeft een lineair verloop. De gemiddelde maximale serumspiegel overeenkomstig een dosis van 100 mg zuclopendixol acetaat, is 102 nmol/l (41 ng/ml). Drie dagen na de injectie is de serumspiegel ongeveer 1/3 van de maximale waarde nl. 35 nmol/l (14 ng/ml).

### Ouderen

De farmacokinetische parameters zijn helemaal niet afhankelijk van de leeftijd van de patiënten.

### Verminderde nierfunctie

Gebaseerd op bovenstaande kenmerken voor eliminatie is het redelijk aan te nemen dat verminderde nierfunctie waarschijnlijk weinig 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 de sparteïne/debrisoquine oxidatie (CYP2D6).

## 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

### Chronische toxiciteit

In chronische toxiciteitsstudies werden er geen verontrustende bevindingen gedaan 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 thyroidale parafolliculaire carcinomen. De zwakke stijging in de incidentie van deze tumoren zijn algemene bevindingen voor D<sub>2</sub> 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 er wordt aangenomen 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 acetaat mag enkel gemengd worden met zuclopenthixol decanoaat waarvan het oplosmiddel eveneens middellange keten, verzadigde triglyceriden zijn.

Zuclopenthixol mag niet gemengd worden met depot preparaten met sesamololie als vehikel, daar dit de farmacokinetische eigenschappen van de betrokken preparaten definitief kan wijzigen

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de buitenverpakking bewaren 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, 5 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

### 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

BE140987

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 11 april 1988  
Datum van laatste verlenging: 28 januari 2005

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026

Datum van herziening van de tekst: 01/2026