

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopixol Depot 200 mg/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă conține decanoat de zuclopentixol 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, uleioasă, galben-deschis, fără particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie și alte psihoze, în special cele cu simptome cum sunt halucinații, iluzii și tulburări de gândire însoțite de agitație, neliniște, ostilitate și agresivitate.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

*Doze*

*Adulți*

Dozajul și intervalul dintre injecții trebuie individualizate în funcție de starea pacientului pentru a se obține supresia maximă a simptomelor psihotice cu minimum de reacții adverse.

*Decanoat de zuclopentixol 200 mg/ml*

În tratamentul de întreținere intervalul dozelor este cuprins, obișnuit, între 200 – 400 mg (1-2 ml) la intervale de 2 – 4 săptămâni.

Pentru unii pacienți pot fi necesare doze mai mari sau scurtarea intervalului între doze. Pentru injectarea unui volum mai mare de 2 ml doza trebuie fracționată și administrată în două locuri diferite.

Dacă sunt necesare volume mai mari de 2-3 ml din soluția cu concentrația de 200 mg/ml, este preferabilă utilizarea soluției cu concentrație mai mare (decanoat de zuclopentixol 500 mg/ml).

În cazul în care se trece de la zuclopentixol oral sau zuclopentixol acetat intramuscular la tratament de întreținere cu zuclopentixol decanoat trebuie avută în vedere următoarea schemă de dozaj:

*1) Trecerea de la zuclopentixol oral la zuclopentixol decanoat*

Doza orală uzuală zilnică de zuclopentixol exprimată în mg pe zi este echivalentă cu de 8 ori doza de decanoat exprimată în mg administrată la fiecare 2 săptămâni.  
Doza orală uzuală zilnică de zuclopentixol exprimată în mg pe zi este echivalentă cu de 16 ori doza de decanoat exprimată în mg administrată la fiecare 4 săptămâni.

Zuclopentixol oral trebuie continuat în prima săptămână după prima injectare, dar în doză redusă.

#### *2)Trecerea de la zuclopentixol acetat la zuclopentixol decanoat*

Concomitent cu ultima injecție de zuclopentixol acetat (100 mg) trebuie injectat intramuscular 200 - 400 mg (1-2 ml) zuclopentixol decanoat 200 mg/ml; administrarea de zuclopentixol decanoat se repetă la intervale de 2 săptămâni. Pot fi necesare doze mai mari sau intervale de timp mai scurte.

Zuclopentixol acetat și zuclopentixol decanoat pot fi amestecate în aceeași seringă și administrate în injecție unică (co-injectare).

Pacienților tratați anterior cu alte medicamente de tip depot trebuie să li se administreze o doză de 200 mg zuclopentixol decanoat echivalentă cu 25 mg decanoat de flufenazină, 40 mg decanoat de cis(Z)-flupentixol sau 50 mg decanoat de haloperidol.

Dozele ulterioare de zuclopentixol decanoat și intervalul dintre injecții trebuie ajustate în funcție de răspunsul pacientului.

#### Pacienți în vârstă

Pacienții în vârstă trebuie tratați cu doza minimă.

#### Copii

La copii, nu se recomandă utilizarea Clopixol Depot datorită lipsei experienței clinice.

#### Insuficiență renală

Clopixol Depot poate fi administrat în doze uzuale pacienților cu insuficiență renală.

#### Insuficiență hepatică

Pacienților cu insuficiență hepatică trebuie să li se stabilească dozele cu atenție și, dacă este posibil, să li se determine concentrația plasmatică.

#### Mod de administrare

Clopixol Depot se administrează prin injecție intramusculară în cadranul supero-extern din regiunea gluteală. Volumele de injecție care depășesc 2 ml trebuie fracționate în două locuri de administrare. Tolerabilitatea locală a medicamentului este bună.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la zuclopentixol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Stare de șoc-colaps, afectarea stării de conștiență de diferite etiologii (de exemplu, intoxicație acută cu alcool etilic, barbiturice sau opiacee), comă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Similar oricărui neuroleptic în timpul tratamentului există posibilitatea apariției sindromului neuroleptic malign (hipertermie, rigiditate musculară, tulburări ale stării de conștiență, instabilitatea sistemului nervos vegetativ). Riscul este mai crescut cu agenții cu potență mai mare. Pacienții cu sindrom cerebral organic preexistent, retard mintal, consumatorii de alcool etilic și substanțe opioide prezintă risc letal crescut.

Tratament: se întrerupe administrarea neurolepticului. Se instituie tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Poate fi utilă administrarea de dantrolen și bromocriptină.

Simptomele pot persista mai mult de o săptămână după întreruperea neurolepticelor orale și uneori, perioade mai mari când sunt asociate cu formele depot ale medicamentului.

Similar altor medicamente neuroleptice, decanoatul de zuclopentixol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu sindrom cerebral organic, convulsii și boli hepatice în stadii avansate.

Așa cum se cunoaște în cazul altor medicamente psihotrope, zuclopentixol decanoat poate modifica răspunsul organismului la insulină și glucoză, necesitând ajustarea dozelor de medicamente în cadrul terapiei antidiabetice.

Pacienții cu terapie de lungă durată, în special cei tratați cu doze mari de medicament, trebuie monitorizați atent și evaluați periodic pentru a decide dacă li se pot reduce dozele de întreținere.

Similar altor medicamente aparținând grupului de medicamente antipsihotice, zuclopentixol decanoat poate determina prelungirea intervalului QT.

Persistența intervalului QT prelungit poate crește riscul aritmiilor maligne. De aceea, zuclopentixol decanoat trebuie administrat cu precauție pacienților susceptibili (cu hipokaliemie, hipomagneziemie sau predispoziție genetică) și pacienților cu antecedente de tulburări cardiovasculare, de exemplu, QT prelungit, bradicardie semnificativă (< 50 bătăi pe minut), infarct miocardic acut recent, insuficiență cardiacă decompensată sau aritmie cardiacă. Administrarea concomitentă cu alte antipsihotice trebuie evitată (vezi pct. 4.5)

Cazuri de tromboembolism venos au fost raportate la administrarea de medicamente antipsihotice.

Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice adesea prezintă un risc dobândit pentru tromboembolism venos, toți factorii posibili pentru riscul de tromboembolism venos trebuie identificați înainte și în timpul tratamentului cu zuclopentixol decanoat și trebuie luate măsuri preventive.

Leucopenia, neutropenia și agranulocitoza au fost raportate în legătură cu antipsihoticele, inclusiv cu flupentixol decanoat.

Antipsihoticele depot cu acțiune prelungită trebuie utilizate cu precauție în combinație cu alte medicamente cunoscute pentru potențialul mielosupresiv, deoarece acestea nu pot fi eliminate rapid din organism în stări când acest lucru ar fi necesar.

#### *Pacienți în vârstă*

##### Accident vascular cerebral

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, la pacienți cu demență, cărora li s-au administrat antipsihotice atipice a fost observată o creștere de aproximativ 3 ori a riscului reacțiilor adverse cerebro-vasculare. Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut. Acest risc crescut nu poate fi exclus și în cazul administrării altor antipsihotice sau la alte grupuri de pacienți. Zuclopentixol decanoat trebuie administrat cu precauție pacienților cu factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale.

##### Creșterea mortalității la pacienții în vârstă cu demență

Date din două studii observaționale arată că pacienții vârstnici cu demență care sunt tratați cu antipsihotice prezintă un risc ușor crescut de deces comparativ cu cei care nu sunt tratați cu antipsihotice. Nu sunt date suficiente pentru a prezenta o estimare precisă a gradului de risc și cauzele creșterii riscului sunt necunoscute.

Zuclopentixol decanoat nu are indicație aprobată pentru a trata tulburările de comportament din demență,

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### *Asocieri care necesită precauție*

Zuclopentixol decanoat poate crește efectul sedativ al alcoolului, efectul barbituricelor și al altor substanțe deprimante ale SNC

Neurolepticele pot crește sau reduce efectul medicamentelor antihipertensive; efectul antihipertensiv al guanetidinei și al altor medicamente cu acțiune similară este redus.

Administrarea concomitentă a neuroleptice cu litiu crește riscul neurotoxic.

Antidepresive triciclice și neurolepticele își inhibă reciproc metabolizarea.

Zuclopentixol decanoat poate scădea efectul levodopa și al medicamentelor adrenergice.

Utilizarea concomitentă de metoclopramidă și piperazină crește riscul tulburărilor extrapiramidale

Deoarece zuclopentixol este metabolizat parțial prin intermediul CYP2D6, administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute ca inhibitori ai acestei enzime poate determina reducerea clearance-ului zuclopentixolului.

Prelungirea intervalului QT în timpul cu tratamentului cu antipsihotice poate fi exacerbată prin administrarea concomitentă a altor medicamente care determină creșterea semnificativă a intervalului QT. Administrarea concomitentă a unor astfel de medicamente trebuie evitată.

Clasele relevante includ:

- clasa I și III antiaritmice (de exemplu: chinidină, amiodaronă, sotalol, dofetilidă);
- unele antipsihotice (de exemplu tioridazină);
- unele macrolide (de exemplu eritromicină);
- unele antihistaminice (de exemplu: terfenadină, astemizol);
- unele chinolone (de exemplu: gatifloxacină, moxifloxacină).

Lista de mai sus nu este completă și trebuie evitate alte medicamente care determină creșterea semnificativă a intervalului QT (de exemplu: cisapridă, litiu).

Medicamentele care determină tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic, cum sunt: diureticele tiazidice (hipokaliemie) și medicamentele care determină creșterea concentrației plasmatică a zuclopentixolului trebuie, de asemenea, utilizate cu precauție, deoarece pot crește riscul prelungirii intervalului QT și apariției aritmiilor maligne (vezi pct. 4.4).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### *Sarcina*

Zuclopentixol decanoat nu trebuie administrat în timpul sarcinii exceptând cazurile în care beneficiul terapeutic matern așteptat depășește riscul teoretic fetal.

La nou-născuții expuși la medicație antipsihotică (inclusiv zuclopentixol decanoat) în trimestrul al III-lea de sarcină pot apărea reacții adverse, inclusiv reacții extrapiramidale și/sau simptome de întrerupere, care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat simptome precum agitație, hipertonie musculară, hipotonie musculară, tremor, somnolență, tulburări respiratorii și dificultăți de alimentație. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Studiile la animale nu au evidențiat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3).

### *Alăptarea*

Deoarece zuclopentixolul se excretă în laptele matern în cantități mici, este puțin probabil să afecteze sugarul în cazul administrării dozelor terapeutice. Doza ingerată de sugar reprezintă sub 1% din doza administrată mamei (exprimată în mg/kg). Alăptarea poate fi continuată în timpul tratamentului cu zuclopentixol dacă se consideră că este importantă pentru starea clinică a pacientei, dar se recomandă supravegherea sugarului, în special după primele 4 săptămâni de la naștere.

### *Fertilitatea*

La om, s-au raportat reacții adverse cum ar fi: hiperprolactinemie, galactoree, amenoree, libido redus, disfuncții erectile și tulburări de ejaculare (vezi pct. 4.8). Acestea pot avea un impact negativ asupra funcției sexuale și fertilității la femei și/sau bărbați.

Dacă apar semne clinice semnificative de hiperprolactinemie, galactoree, amenoree sau disfuncții sexuale, trebuie luată în considerare reducerea dozei (dacă se poate) sau oprirea tratamentului. Aceste efecte sunt reversibile la oprirea tratamentului.

Administrarea de zuclopentixol la șobolani masculi și femele a fost asociată cu o ușoară întârziere la împerechere. Într-un experiment în care zuclopentixol a fost administrat în alimente, s-au observat tulburări la împerechere și procent redus de concepție.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Clopixol Depot este un medicament cu efect sedativ. Pacienții care urmează un tratament cu medicamente psihotrope pot prezenta unele tulburări de atenție sau de concentrare trebuie avertizați despre posibilitatea afectării capacității lor de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

Majoritatea reacțiilor adverse sunt dependente de doză. Frecvența și severitatea acestor reacții adverse sunt mai pronunțate în faza inițială a tratamentului și scad în intensitate în timpul continuării acestuia.

Pot să apară reacții de tip extrapiramidal, în special în timpul primelor zile după injectarea medicamentului sau la începutul tratamentului. În majoritatea cazurilor aceste reacții adverse pot fi controlate prin scăderea dozei și/sau prin administrarea medicamentelor antiparkinsoniene. Administrarea de rutină, în scop preventiv, a medicamentelor antiparkinsoniene nu este recomandată. Medicamentele antiparkinsoniene nu ameliorează diskinezia tardivă, ci o pot agrava aceste simptome. Se recomandă reducerea dozei sau, dacă este posibil, întreruperea terapiei. În cazul akatisiei persistente pot fi utile benzodiazepinele sau propranololul.

Frecvența reacțiilor adverse este prezentată conform datelor din literatura de specialitate și din raportările spontane:

Frecvență este definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Afecțiuni hematologice și limfatic	Rare	Trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, agranulocitoză.
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice.
Tulburări endocrine	Rare	Hiperprolactinemie.
Tulburări metabolice și de	Frecvente	Apetit alimentar crescut, greutate

nutriție		corporală crescută.
	Mai puțin frecvente	Apetit alimentar scăzut, greutate corporală scăzută.
	Rare	Hiperglicemie, afectarea toleranței la glucoză, hiperlipidemie.
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie, depresie, anxietate, nervozitate, vise anormale, agitație, libidou scăzut.
	Mai puțin frecvente	Apatie, coșmaruri, libidou crescut, stare de confuzie.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență, akatisie, hiperkinezie, hipokinezie.
	Frecvente	Tremor, distonie, hipertonie, amețeli, cefalee, parestezie, tulburări de atenție, amnezie, mers anormal.
	Mai puțin frecvente către rare	Diskinezie tardivă, hiperreflexie, diskinezie, parkinsonism, sincopă, ataxie, tulburări de vorbire, hipotonie, convulsii, migrenă.
	Foarte rare	Sindrom neuroleptic malign.
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de acomodare, vedere anormală.
	Mai puțin frecvente	Crize oclugire, midriază.
Tulburări la nivelul aparatului auditiv și cel labirintic.	Frecvente	Vertij.
	Mai puțin frecvente	Hiperacuzie, tinitus.
Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie, palpitații.
	Rare	Electrocardiogramă: interval QT prelungit.
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, bufeuri.
	Foarte rare	Tromoembolism venos
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Congestie nazală, dispnee.
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Xerostomie
	Frecvente	Hipersecreție salivară, constipație, vărsături, dispepsie, diaree.
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală, greață, flatulență.
Tulburări hepato-biliare	Mai puțin frecvente	Teste funcționale hepatice anormale.
	Foarte rare	Hepatită colestatică, icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză, prurit.
	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilizare, tulburări de pigmentare, seboree, dermatită, purpură.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie.
	Mai puțin frecvente	Rigiditate musculară, trismus, torticolis.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Tulburări de micțiune, retenție urinară, poliurie.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie, fatigabilitate, stare generală de rău, durere.
	Mai puțin frecvente	Sete, hipotermie, hipertermie, reacție la locul de administrare.
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Necunoscută	Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Tulburări de ejaculare, disfuncție erectilă, tulburări ale orgasmului la femei, uscăciune la nivelul mucoasei vulvo-vaginale.
	Rare	Ginecomastie, galactoree, amenoree, priapism.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie, fatigabilitate, stare generală de rău, durere.
	Mai puțin frecvente	Sete, hipotermie, hipertermie, reacție la locul de administrare.

Similar altor medicamente din clasa terapeutică a antipsihoticelor, au fost raportate în legătură cu administrarea de zuclopentixolul decanoat: cazuri rare de prelungire a intervalului QT, aritmii ventriculare-fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, torsada vârfurilor și moarte subită inexplicabilă (vezi pct. 4.4).

Întreruperea bruscă a administrării zuclopentixolului decanoat poate determina simptome ale sindromului de întrerupere. Cele mai frecvente simptome sunt: greață, vărsături, anorexie, diaree, rinoree, transpirații, mialgii, parestezie, insomnie, neliniște, anxietate și agitație. Pacienții pot, de asemenea, să prezinte vertij, senzații alternative de cald-rece și tremor. În general, simptomele apar după 1-4 zile de la întrerupere și dispar în decurs de 7-14 zile.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Având în vedere modul de administrare, este puțin probabil să se producă simptome de supradozaj.

### *Simptomatologie*

Somnolență, comă, simptome extrapiramidale, convulsii, șoc, hipertermie sau hipotermie.

În cazul unui supradozaj asociat cu medicamente cunoscute pentru efecte asupra inimii s-au raportat modificări de ECG, prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, stop cardiac și aritmii ventriculare.

### *Tratament*

Tratamentul este simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Trebuie instituite măsuri pentru susținerea aparatului respirator și cardiovascular. Adrenalina (epinefrina) nu trebuie utilizată, deoarece în această situație poate accentua hipotensiunea arterială. Convulsiile pot fi tratate cu diazepam și tulburările de mișcare cu biperiden.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Neuroleptice (antipsihotice) codul ATC: N05AF05.

#### *Mecanism de acțiune*

Zuclopentixol este un neuroleptic din grupul tioxantelenelor.

Efectul antipsihotic al medicamentelor neuroleptice este datorat efectului de blocare a receptorilor dopaminergici, dar este posibil să contribuie și blocarea receptorului 5-HT (5-hidroxitriptamină). *In vitro*, zuclopentixolul are afinitate mare atât pentru receptorii dopaminergici D<sub>1</sub> cât și pentru D<sub>2</sub>, precum și pentru receptorii alfa<sub>1</sub>-adrenergici și 5-HT<sub>2</sub>, dar nu are afinitate pentru receptorii colinergici muscarinici. De asemenea, are afinitate slabă pentru receptorii histaminergici (H<sub>1</sub>) și nu are activitate de blocare pentru receptorii alfa<sub>2</sub>-adrenergici.

*In vivo*, afinitatea de legare de receptorii D<sub>2</sub> este mai puternică decât cea pentru receptorii D<sub>1</sub>.

Zuclopentixolul s-a dovedit un neuroleptic potent în toate studiile de comportament privind activitatea neurolepticelor (efectul de blocare al receptorilor dopaminergici). S-a stabilit o corelație între modelele testelor *in vivo*, afinitatea pentru receptorii D<sub>2</sub> *in vitro* și media dozelor antipsihotice orale zilnice.

Similar altor neuroleptice, zuclopentixolul crește prolactinemia.

Studii farmacologice au demonstrat clar că decanoatul de zuclopentixol decanoat în soluție uleioasă are un efect neuroleptic prelungit, iar cantitatea de medicament necesară pentru a menține un anumit efect pe o perioadă mai lungă de timp este considerabil mai mică în cazul administrării formelor depot decât pentru administrarea zilnică orală. În ceea ce privește uzul clinic, aceste rezultate din studiile farmacologice pot indica obținerea unui efect neuroleptic prelungit fără sedare cu preparatele retard. În plus, riscul de interferare cu anestezicele poate fi redus.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

În clinică, decanoatul de zuclopentixol este indicat pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu psihoze cronice. S-au obținut rezultate pozitive și în tratamentul pacienților cu handicap mintal hiperactivi și agresivi.

Decanoatul de zuclopentixol induce o sedare tranzitorie dependentă de doză. Totuși, dacă pacientul este trecut la tratament de întreținere cu decanoat de zuclopentixol de la tratamentul oral sau intramuscular cu acetat de zuclopentixol, sedarea nu va fi o problemă. Toleranța la efectul sedativ nespecific se dezvoltă rapid.

Decanoatul de zuclopentixol este util mai ales pacienților care sunt ostili, suspicioși, agitați și agresivi.



Decanoatul de zuclopentixol permite continuarea tratamentului, în special la pacienții care nu sunt complianți în respectarea tratamentului oral prescris. Astfel, decanoatul de zuclopentixol previne recăderile frecvente datorate necomplianței pacienților la medicația orală.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

Prin esterificarea zuclopentixolului cu acid decanoic, acesta este transformat în decanoat de zuclopentixol, care are un caracter lipofil pronunțat. Injectat intramuscular sub formă de soluție uleioasă, esterul difuzează lent din faza uleioasă în faza apoasă a organismului unde este rapid hidrolizat eliberând substanța activă, zuclopentixolul.

După injectare intramusculară, concentrația plasmatică maximă se realizează în decurs de 3-7 zile. Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție (care reflectă eliberarea din preparatul depot) este de aproximativ 3 săptămâni, astfel încât concentrația constantă, la starea de echilibru este atinsă după aproximativ 3 luni de administrări repetate.

### *Distribuție*

Volumul aparent de distribuție ( $V_d$ )<sub>β</sub> este de aproximativ 20 l/kg.

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 98 – 99%.

### *Biotransformare*

Metabolizarea zuclopentixolului are trei căi principale – sulfoxidarea, N-dezalchilarea la nivelul catenei laterale și glucurono-conjugarea. Metaboliții sunt inactivi din punct de vedere farmacologic. Zuclopentixolul are o concentrație mai mare decât metaboliții săi în creier și alte țesuturi.

### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $T_{1/2\beta}$ ) este de aproximativ 20 ore și clearance-ul sistemic mediu ( $Cl_s$ ) este de aproximativ 0,86 l/min.

Zuclopentixolul este excretat în principal prin fecale, dar este prezent în mică măsură (aproximativ 10%) și în urină. Numai aproximativ 0,1% din doză este excretată nemodificată în urină, ceea ce arată că încărcarea renală este neglijabilă.

La mamele care alăptează, zuclopentixolul este excretat în cantități mici în lapte. La femeile tratate cu preparate orale sau cu decanoat, la starea de echilibru, înaintea administrării următoare, media raportului concentrației în laptele matern/concentrației plasmatică a fost de aproximativ 0,29.

### *Linearitate*

Cinetica este liniară. Media concentrației serice la starea de echilibru înainte de administrarea dozei următoare corespunzând administrării a 200 mg decanoat de zuclopentixol la intervale de 2 săptămâni este de aproximativ 10 ng/ml (25 nmol/l).

### Pacienți în vârstă

Parametrii farmacocinetici sunt practic independenți de vârsta pacienților.

### *Insuficiență renală*

Pe baza parametrilor eliminării menționați mai sus se poate aprecia că reducerea funcției renale nu va avea mare influență asupra concentrațiilor plasmatică ale medicamentului.

### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date pentru acest grup de pacienți.

### *Polimorfism*

Un studiu *in vivo* a arătat că o parte din căile de metabolizare sunt supuse polimorfismului genetic al oxidării sparteinei/debrisochinei (CYP2D6).

#### *Relații farmacocinetică/farmacodinamie*

Se recomandă ca valoarea concentrației plasmatice minime (înainte de injecție) să fie de 2,8–12 ng/ml (7-30 nmol/l), iar amplitudinea fluctuației concentrației plasmatice (maximă/minimă) < 2,5 pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu schizofrenie cu un grad mic până la moderat de severitate a bolii. Din punct de vedere farmacocinetic administrarea unei doze de 200 mg decanoat de zuclopentixol la intervale de 2 săptămâni sau de 400 mg decanoat de zuclopentixol la intervale de 4 săptămâni este echivalentă cu o doză orală zilnică de 25 mg zuclopentixol.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitate acută

Zuclopentixolul are toxicitate acută mică.

#### Toxicitate cronică

În studiile de toxicitate cronică nu au fost demonstrate efecte toxice la dozele terapeutice de zuclopentixol.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Într-un studiu pe trei generații la șobolani, a fost observată o întârziere în împerechere. După împerechere, nu a existat niciun efect asupra fertilității. Într-un experiment în care zuclopentixol a fost administrat în alimente, s-au observat tulburări la împerechere și procent redus de concepție.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte embriotoxice sau teratogene. Într-un studiu efectuat în perioada peri- sau postnatală la șobolani, administrarea dozelor de 5 și 15 mg/kg și zi au determinat creșterea mortalității natale, reducerea supraviețuirii puilor și întârzierea dezvoltării acestora. Semnificația clinică a acestor date nu este clară și este posibil ca efectul asupra puilor să fie datorat neglijenței mamelor expuse la doze toxice de zuclopentixol.

#### Mutagenitate și carcinogenitate

Zuclopentixolul nu are potențial mutagen sau carcinogen.

Într-un studiu la șobolan privind oncogenitatea administrarea unei doze de 30 mg/kg și zi timp de 2 ani, a determinat creșteri ușoare ale frecvenței adenocarcinomului mamar, adenomului și carcinomului insular pancreatic la femele și carcinomului parafolicular tiroidian. Creșterea ușoară a frecvenței acestor tumori este frecventă pentru antagoniștii D<sub>2</sub> care cresc secreția de prolactină când sunt administrați la șobolani. Datorită diferențelor fiziologice între șobolani și om privitor la prolactina semnificația clinică a acestor rezultate nu este clară, dar se acceptă că nu este previzibil un risc carcinogen pentru pacienți.

#### Toxicitate locală

Se observă afectare locală musculară după injectarea soluției apoase de neuroleptice, inclusiv de zuclopentixol. Afectarea mușchiului după injectarea soluției apoase este mai mare decât după injectarea unei soluții uleioase de acetat de zuclopentixol și de decanoat de zuclopentixol.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Trigliceride cu lanț mediu

### **6.2 Incompatibilități**

Decanoatul de zuclopentixol poate fi amestecat numai cu acetatul de zuclopentixol care se dizolvă, de asemenea, în trigliceride cu lanț mediu.

Decanoatul de zuclopentixol nu trebuie amestecat cu alte forme depot pe bază de ulei de susan care produc modificări nete ale proprietăților farmacocinetice ale produselor respective sau cu alte preparate injectabile.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se păstra fiolele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiole incolore (sticlă tip I) a 1 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole a 1 ml soluție injectabilă

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9, DK-2500 Valby  
Danemarca

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

1846/2009/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației - Iulie 2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2016