

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopixol 2 mg comprimés pelliculés
Clopixol 10 mg comprimés pelliculés
Clopixol 25 mg comprimés pelliculés
Clopixol 20 mg/ml solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés pelliculés :

2 mg: chaque comprimé contient 2 mg de zuclopenthixol (équivalent à 2,364 mg de dichlorhydrate de zuclopenthixol).

10 mg: chaque comprimé contient 10 mg de zuclopenthixol (équivalent à 11,82 mg de dichlorhydrate de zuclopenthixol).

25 mg: chaque comprimé contient 25 mg de zuclopenthixol (équivalent à 29,55 mg de dichlorhydrate de zuclopenthixol).

Solution buvable en gouttes :

Chaque ml contient 20 mg de zuclopenthixol (équivalent à 23,64 mg de dichlorhydrate de zuclopenthixol) (1 goutte = 1 mg).

Excipients à effet notoire :

Comprimés pelliculés: lactose monohydraté et huile de ricin hydrogénée. Voir rubrique 4.4.

Solution buvable en gouttes: éthanol. Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés :

2 mg: comprimés pelliculés biconvexes de couleur rouge clair et de forme rond.

10 mg: comprimés pelliculés biconvexes de couleur brun rougeâtre clair et de forme rond.

25 mg: comprimés pelliculés biconvexes de couleur brun rougeâtre et de forme rond.

Solution buvable en gouttes :

Solution transparente, presque incolore à jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Schizophrénie aiguë et chronique, et autres psychoses avec délires, hallucinations, troubles de la pensée, agitation psychomotrice, impatience, hostilité et agressivité.

Les états maniaques du trouble bipolaire.

Agitation ou autres troubles du comportement en cas d'oligophrénie.

Clopixol est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La posologie sera adaptée individuellement par le médecin traitant selon l'état du patient. Généralement, de faibles doses sont administrées au début du traitement et, en fonction de la réponse thérapeutique, sont augmentées aussi rapidement que possible jusqu'à la dose efficace optimale. La dose d'entretien peut généralement être prise le soir en prise unique.

Schizophrénie aiguë et autres psychoses aiguës. Etats sévères d'agitation aiguë et états maniaques

Généralement 10 à 50 mg/jour. Dans les cas modérés à sévères, on administrera 20 mg par jour au début du traitement et si nécessaire, la dose sera augmentée de 10 à 20 mg tous les 2 à 3 jours pour atteindre une dose quotidienne de 75 mg ou plus par jour. La dose maximale est de 150 mg/jour.

Schizophrénie chronique et autres psychoses chroniques

Posologie d'entretien: généralement 20 à 40 mg/jour.

Agitation en cas d'oligophrénie

6 à 20 mg/jour. Si nécessaire, augmenter jusqu'à 25-40 mg/jour.

Patients âgés

Il est d'usage d'administrer la plus faible dose possible aux patients âgés.

Population pédiatrique L'utilisation de Clopixol chez l'enfant n'est pas recommandée, étant donné le manque de données cliniques.

Insuffisance rénale

Le Clopixol peut être administré aux patients souffrant d'insuffisance rénale au dosage habituel.

Insuffisance hépatique

Doser prudemment et, si possible, un dosage du taux sanguin est conseillé.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés sont pris avec de l'eau.

Il est conseillé de mélanger la solution buvable en gouttes avec p.ex. de l'eau, du jus d'orange ou du jus de pomme.

Retournez le flacon complètement à l'envers. Si aucune goutte ne sort, tapez légèrement sur le flacon pour démarrer l'écoulement.



4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Collapsus circulatoire, dépression du système nerveux central due p.ex. à des intoxications aiguës par l'alcool, les barbituriques et les opiacés, état comateux.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tout comme pour n'importe quel neuroleptique, il existe un risque de développer un syndrome neuroleptique malin, dont les symptômes sont les suivants: hyperthermie, rigidité, conscience instable, fonctionnement instable du système nerveux autonome. Le risque est cependant plus élevé avec les neuroleptiques plus puissants. Les patients avec insuffisance cérébrale préexistante, ayant un retard mental, et avec un abus d'opiacés et d'alcool sont surreprésentés parmi les cas fatals.

Traitement: arrêt du neuroleptique et traitement symptomatique par des mesures générales de soutien. L'administration du dantrolène et de la bromocriptine peut s'avérer utile.

Les symptômes peuvent continuer plus d'une semaine après l'arrêt de la prise orale de neuroleptiques et parfois même plus longtemps en cas de forme dépôt.

Des effets extrapyramidaux peuvent survenir en particulier en début de traitement. Dans la majorité des cas, ces effets indésirables peuvent être contrôlés de manière satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens. L'utilisation d'antiparkinsoniens n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'atténuent pas les dyskinésies tardives et peuvent les aggraver. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le zuclophenthixol. En cas d'akathisie persistante, une benzodiazépine ou du propranolol peut être utile.

Une dysphagie peut survenir secondairement à des symptômes extrapyramidaux, ainsi qu'à une sialorrhée, une sédation ou un syndrome malin des neuroleptiques et peut entraîner des complications potentiellement mortelles telles qu'une pneumonie par aspiration et un étouffement.

Comme tout autre neuroleptique, le zuclophenthixol sera utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cérébrale, de convulsions, de diabète ou d'une affection hépatique ou rénale prononcée.

Comme il a été décrit pour d'autres psychotropes, le zuclophenthixol peut modifier les taux sanguins d'insuline et de glucose; par conséquent la thérapie antidiabétique doit être adaptée chez les diabétiques.

En cas de traitements prolongés, surtout à fortes doses, il est conseillé de suivre le patient de près et de l'évaluer périodiquement dans l'optique de diminuer la dose d'entretien.

Une grande prudence s'impose aussi chez des patients qui souffrent d'un glaucome à angle fermé ou d'une hypertrophie de la prostate.

L'hyperprolactinémie, induite par la prise de Clopixol, peut influencer de manière négative le pronostic d'un cancer du sein préexistant. Le médicament sera donc administré avec précaution dans de telles circonstances.

Tout comme avec d'autres médicaments appartenant au groupe thérapeutique des antipsychotiques, le zuclophenthixol peut provoquer un allongement de l'intervalle QT. Des allongements continus de l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmies malignes. Pour cette raison le zuclophenthixol sera utilisé avec prudence chez des personnes à risque (hypokaliémie, hypomagnésémie ou prédisposition génétique) et chez des patients avec une anamnèse de trouble cardiovasculaire, p. ex. un allongement QT, une bradycardie significative (< 50 battements/min), un infarctus aigu du myocarde récent, une insuffisance cardiaque non-compensée, ou des arythmies cardiaques.

En outre, le zuclophenthixol doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un antécédent familial d'allongement de l'intervalle QT.

Le traitement concomitant avec d'autres antipsychotiques doit être évité (voir rubrique 4.5).

Des cas de thromboembolie veineuse (VTE) ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques. Étant donné que les patients traités à base d'antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de VTE, tous les facteurs de risques possibles de VTE doivent être identifiés avant et durant un traitement à base Clopixol et des mesures préventives doivent être prises.

Patients âgés

Cérébrovasculaire

Au cours des études cliniques randomisées et contrôlées au placebo avec certains antipsychotiques atypiques, environ trois fois plus de risques d'effets indésirables cérébrovasculaires ont été constatés chez des patients déments. Le mécanisme de ce risque accru n'est pas connu. Un risque élevé ne peut être exclu pour d'autres antipsychotiques ou pour d'autres groupes de patients. Le Clopixol doit être utilisé avec prudence chez des patients qui montrent des facteurs de risque pour un accident cérébrovasculaire.

Mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence

Des données provenant de deux études observationnelles à grande échelle ont montré que les personnes âgées atteintes de démence qui sont traitées avec des antipsychotiques présentent un risque légèrement accru de décès par rapport à celles qui ne sont pas traitées. Il n'existe pas suffisamment de données pour donner une estimation définitive de l'ampleur précise du risque et la cause de l'augmentation du risque n'est pas connue.

Clopixol n'est pas autorisé pour le traitement de troubles du comportement liés à la démence.

Excipients

Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Les comprimés contiennent de l'huile de ricin ce qui peut causer des maux d'estomac et la diarrhée.

Les gouttes contiennent 14,2 % v/v d'éthanol (120 mg/ml).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Combinaisons requérant des précautions d'emploi

Le zuclophenthixol peut accentuer l'effet sédatif de l'alcool, des barbituriques et d'autres médicaments qui provoquent une dépression du système nerveux central.

Les neuroleptiques peuvent renforcer ou contrer l'effet hypotenseur des antihypertenseurs; l'effet antihypertenseur de la guanfacine et de substances à action similaire est contrecarré.

L'utilisation simultanée avec le lithium augmente le risque d'effets neurotoxiques.

Les neuroleptiques diminuent le seuil de convulsions; la prudence est donc requise en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments qui pourraient provoquer des convulsions, p.ex. le tramadol.

Les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques peuvent inhiber mutuellement leur métabolisme.

Le zuclophenthixol peut diminuer l'effet de la lévodopa et des médicaments adrénergiques.

L'association de zuclophenthixol au métoprolol ou à la pipérazine peut augmenter le risque de symptômes extrapyramidaux.

Etant donné que le zuclophenthixol est partiellement métabolisé par le CYP2D6, l'utilisation conjointe de médicaments qui inhibent cet enzyme peut diminuer la clairance plasmatique du zuclophenthixol.

En ce qui concerne le traitement antipsychotique, l'allongement de l'intervalle QT peut s'aggraver par l'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger significativement l'intervalle QT. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée.

Les classes des médicaments concernés sont entre autres:

- Antiarythmiques des classes Ia et III (p. ex. quinidine, amiodarone, sotalol, dofétilide)
- Certains antipsychotiques (p. ex. thioridazine)
- Certains macrolides (p. ex. érythromycine)
- Certains antihistaminiques (p. ex. terféndine, astémizole)

- Certains antibiotiques du groupe des quinolones (p.ex. gatifloxacine, moxifloxacine)

Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres médicaments spécifiques qui sont connus pour leur allongement significatif de l'intervalle QT (p. ex. cisapride, lithium), doivent être évités.

Le zuclopenthixol doit être utilisé avec prudence avec des médicaments, pour lesquels il est connu qu'ils perturbent la balance hydro/électrolytique comme les diurétiques du groupe des thiazides (hypokaliémie) ou pour lesquels il est connu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de zuclopenthixol, vu qu'ils peuvent augmenter le risque d'allongement QT et d'arythmies malignes. (voir rubrique 4.4)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le zuclopenthixol ne sera utilisé au cours de la grossesse ou la période de lactation que si le bénéfice thérapeutique l'emporte sur le risque fœtal ou le risque périnatal.

Les nouveau-nés qui ont été exposés aux antipsychotiques (y compris Clopixol) pendant le troisième trimestre de la grossesse courent un risque d'effets indésirables, y compris des effets extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage après l'accouchement, qui peuvent varier en gravité et en durée. Les effets suivants ont été rapportés: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, troubles respiratoires ou difficulté d'alimentation. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être surveillés attentivement.

Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les nouveau-nés de mères traitées par neuroleptiques en fin de la grossesse ou pendant l'accouchement, peuvent présenter des signes d'intoxication comme de la léthargie, des tremblements, de l'hyperexcitabilité et leur score d'Apgar est faible.

Allaitement

Vu les faibles concentrations de zuclopenthixol qui ont été retrouvées dans le lait maternel, il est peu probable que, pour une dose thérapeutique, cela ait un effet sur l'enfant. La dose ingérée par le nouveau-né est de moins de 1% de la dose quotidienne ingérée par la mère par unité de poids (mg/kg). Lorsque le bénéfice clinique l'emporte, l'allaitement peut être poursuivi lors du traitement par zuclopenthixol mais une surveillance du nouveau-né, surtout pendant les 4 premières semaines suivant la naissance, est conseillée.

Fertilité

Il n'y a pas de données d'études cliniques disponibles sur l'effet de la substance active zuclopenthixol sur la fertilité.

Des effets secondaires tels que hyperprolactinémie, galactorrhée, aménorrhée, dysfonction érectile et troubles de l'éjaculation ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Ces effets secondaires peuvent avoir un impact négatif sur la fonction sexuelle et la fertilité chez les femmes et/ou les hommes.

Dans le cas où une hyperprolactinémie cliniquement significative, une galactorrhée, une aménorrhée ou un dysfonctionnement sexuel se produit, une diminution de la dose (si possible) ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Les effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Les études animales ont montré un effet négatif sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ClopiXol possède une action sédatrice, ce qui a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui reçoivent ces psychotropes peuvent avoir de légers problèmes d'attention et de concentration. Pour cette raison, la prudence est de rigueur quant à la conduite de véhicules et l'utilisation des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La plupart des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et l'intensité des effets indésirables se manifestent le plus souvent lors de la phase initiale du traitement et régressent au cours du traitement.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les fréquences rapportées ont été reprises de la littérature et sont également issues de rapports spontanés. Les fréquences sont définies telles que:

Très fréquent ($\geq 1/10$); Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Très rare (< 10.000); Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préféré
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie, agranulocytose
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Rare	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Augmentation de l'appétit, prise de poids
	Peu fréquent	Diminution de l'appétit, perte de poids
	Rare	Hyperglycémie, trouble de tolérance au glucose, hyperlipidémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie, dépression, anxiété, nervosité, rêves anormaux, agitation, diminution de la libido,
	Peu fréquent	Apathie, cauchemars, augmentation de la libido, confusion
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, akathisie, hyperkinésie, hypokinésie, symptômes extrapyramidaux (voir rubrique 4.4)
	Fréquent	Tremblements, dystonie, hypertonie, sensation vertigineuse, mal de tête, paresthésies, trouble de concentration, amnésie, troubles de la marche
	Peu fréquent	Dyskinésies tardives, hyperréflexie, dyskinésie, parkinsonisme, syncope, ataxie, trouble de l'élocution, hypotonie, convulsions, migraine
	Très rare	Syndrome malin des neuroleptiques
Affections oculaires	Fréquent	Trouble de l'accommodation, troubles visuels
	Peu fréquent	Crise oculogyre, mydriase
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertige
	Peu fréquent	Hyperacousie, bourdonnements d'oreille
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie, palpitations
	Rare	Electrocardiogramme: allongement de l'intervalle QT
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique
	Peu fréquent	Bouffés de chaleur
	Très rare	Thromboembolie veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Congestion nasale, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Bouche sèche
	Fréquent	Hypersalivation, constipation, vomissement, dyspepsie, diarrhée
	Peu fréquent	Douleurs abdominales, nausées, flatulence
	Rare	Dysphagie* (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Anomalie du bilan hépatique
	Très rare	Hépatite cholestatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hyperhidrose, prurit
	Peu fréquent	Rash, réaction de photosensibilité, trouble de pigmentation, séborrhée, dermatite, purpura

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
	Peu fréquent	Rigidité musculaire, trismus, torticollis
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Trouble de la miction, rétention urinaire, polyurie
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, trouble de l'orgasme chez la femme, sécheresse vulvo-vaginale
	Rare	Gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée, priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, fatigue, malaise, douleur
	Peu fréquent	Soif, hypothermie, fièvre

** Une dysphagie peut survenir suite à des symptômes extrapyramidaux, ainsi qu'à une sialorrhée, une sédation ou un syndrome malin des neuroleptiques et peut entraîner des complications potentiellement mortelles telles qu'une pneumonie par aspiration et un étouffement.*

Description d'effets indésirables sélectionnés

Tout comme avec d'autres médicaments, appartenant à la classe thérapeutique des antipsychotiques, des rares cas d'allongement QT, d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de tachycardie ventriculaire, de Torsades de Pointes, arrêt cardiaque et de mort subite ont été rapportés avec le zuclopenthixol (voir rubrique 4.4).

L'arrêt brutal de zuclopenthixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont: nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements. En général, les symptômes se manifestent au jour 1 à 4 après l'arrêt du traitement et diminuent après 7 à 14 jours.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via les systèmes nationaux de déclaration :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Somnolence, coma, troubles du mouvement, convulsions, choc, hyper- ou hypothermie.

En cas de prise de surdosage avec des médicaments connus pour avoir une action sur le cœur, des modifications de l'ECG, prolongation de l'intervalle QT, Torsades de Pointes, arrêt cardiaque et arythmies ventriculaires ont été observés

Dans les études cliniques, la dose la plus élevée administrée par voie orale était de 450 mg par jour.

Traitement

Le traitement sera symptomatique et de soutien. Des mesures doivent être prises pour le soutien des systèmes respiratoire et cardiovasculaire. L'épinéphrine (adrénaline) ne sera pas utilisée, étant donné qu'une chute de tension peut être accentuée. Les convulsions peuvent être traitées par diazépam et les symptômes extrapyramidaux avec bipéridène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antipsychotique – dérivé de thioxanthène, code ATC: N05AF05

Mécanisme d'action

Le zuclophenthixol est un neuroleptique appartenant au groupe des thioxanthènes.

L'effet antipsychotique des neuroleptiques est lié à leur effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques, mais le blocage du récepteur 5-HT (5-hydroxytryptamine) joue probablement aussi un rôle. In vitro, le zuclophenthixol possède une haute affinité aussi bien pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂ que pour les récepteurs α_1 -adrénergiques et les récepteurs 5-HT₂ mais pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques. Il ne possède que de faibles propriétés antihistaminiques et ne bloque pas les récepteurs α_2 -adrénergiques.

L'affinité pour les sites de liaison D₂ domine sur l'affinité pour les récepteurs D₁ *in vivo*.

Le zuclophenthixol s'est montré un neuroleptique puissant dans toutes les études comportementales de l'activité neuroleptique (blocage des récepteurs dopaminergiques). Une corrélation a été trouvée dans les modèles de tests *in vivo*, l'affinité pour les sites de fixation de la dopamine D₂ *in vitro* et les doses orales quotidiennes moyennes d'antipsychotique.

L'inhibition de l'activité locomotrice et la prolongation de la durée du sommeil, induit par l'alcool et les barbituriques, ont démontré une action sédatrice du zuclophenthixol.

Comme la plupart des neuroleptiques, le zuclophenthixol augmente le taux de prolactine plasmatique.

Efficacité et sécurité clinique

En utilisation clinique, le zuclophenthixol est destiné au traitement des patients avec psychoses aiguës et chroniques et il est d'utilité à contrôler les patients avec un handicap mental à comportement hyperactif et divergent

En plus de produire une réduction significative, voire une élimination complète des symptômes principaux de la schizophrénie, comme les hallucinations, les idées délirantes et les troubles de la pensée, le zuclophenthixol possède aussi un effet prononcé sur les symptômes accompagnants, comme l'hostilité, la méfiance, l'agitation et l'agressivité.

Avec le zuclophenthixol une certaine sédation dose-dépendante mais passagère peut être attendue. Cependant, dans la phase aiguë de la maladie une telle sédation initiale est normalement considérée comme un avantage.

Cet effet de sédation non spécifique développe vite une tolérance.

Population pédiatrique

Pas de données disponibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration sérique est obtenue environ 4 heures après l'administration orale. Le zuclophenthixol peut être pris avec ou sans nourriture. La biodisponibilité après administration orale est de 44%.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 20 l/kg.

La fixation aux protéines sériques est environ 98-99 %.

Biotransformation

Le métabolisme de zuclopenthixol suit 3 voies principales: une sulfoxydation, une N-déalkylation de la chaîne latérale, et une glucuroconjugaison. Les métabolites n'ont pas d'activité pharmacologique. Dans le cerveau et autres tissus, la concentration de zuclopenthixol est plus élevée que celle de ses métabolites.

Elimination

La demi-vie d'élimination ($T_{1/2\beta}$) de zuclopenthixol est d'environ 20 heures et la clearance sanguine moyenne (CL_s) est d'environ 0,86 l/min.

L'excrétion de zuclopenthixol se fait surtout par les fèces et à un moindre degré (10%) par l'urine.

Seulement environ 0,1% de la dose est excrété inchangé par l'urine, ce qui indique que l'influence du médicament pour les reins est négligeable.

Le zuclopenthixol est sécrété en faibles quantités dans le lait maternel chez les mères qui allaitent. Le rapport des concentrations lait/sérum en équilibre (*steady state*), était d'environ 0,29 après administration orale chez la femme.

Linéarité/non-linéarité

La cinétique est linéaire. Les taux plasmatiques d'équilibre (*steady state*) sont atteints après environ 3-5 jours. Le taux moyen en état d'équilibre correspondant à 20 mg de zuclopenthixol par voie orale une fois par jour était d'environ 25 nmol/l.

Patients âgés

Les paramètres pharmacocinétiques sont largement indépendants de l'âge des patients.

Diminution de la fonction rénale

Sur base des caractéristiques d'élimination décrites plus haut, il peut être raisonnablement estimé qu'une diminution de la fonction rénale ne devrait pas influencer de manière notable les taux plasmatiques de la substance-mère.

Diminution de la fonction hépatique

Pas de données disponibles

Polymorphisme

Une étude in vivo a montré que le métabolisme est en partie soumis à un polymorphisme génétique de l'oxydation spartéine/débrisoquine (CYP2D6).

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une concentration plasmatique minimum (mesuré avant l'administration d'une dose) de 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) est recommandée en tant que directive pour le traitement d'entretien des patients présentant une schizophrénie légère à modérée.

Population pédiatrique

Pas de données disponibles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Dans les études de toxicité chroniques il n'y avait pas de résultats inquiétants en ce qui concerne l'usage thérapeutique de zuclopenthixol.

Toxicité de reproduction

Dans une étude sur trois générations de rats, un retard d'accouplement a été observé. Après l'accouplement, il n'y avait aucun effet sur la fertilité. Dans une étude dans laquelle le zuclopenthixol a été administré via la nourriture, une capacité d'accouplement perturbée et une diminution des chances de conception ont été observées.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont montré aucun effet embryotoxique ou tératogène. Dans les

études péri- ou postnatales chez le rat, des posologies de 5 et 15 mg/kg/jour ont entraîné une augmentation des mort-nés, une diminution du nombre de rats survivants et un développement retardé chez les jeunes. La relevance de ces constatations n'est pas claire et il est possible que l'effet sur les petits soit dû à une négligence de la part de l'animal-mère, qui a été exposé à des doses toxiques au cours de la gestation.

Mutagénicité et carcinogénicité

Zuclopenthixol a ni un potentiel mutagène, ni carcinogène.

Une étude d'oncogénicité chez le rat dosé à 30 mg/kg/jour (le dosage le plus élevé) durant 2 ans a résulté en une augmentation faible de l'incidence à adénocarcinome mammaire, des îlots du pancréas, des carcinomes chez les femelles et des carcinomes thyroïdiens parafolliculaires; ces résultats ne sont pas prouvés statistiquement. L'augmentation faible en incidence de ces tumeurs est le résultat général pour les antagonistes D₂ qui augmentent la sécrétion de prolactine lors de l'administration chez le rat. Les différences physiologiques entre les rats et les êtres humains relatives à la prolactine, rendent la relevance clinique de ces résultats confuse; mais on présume que cela n'est pas une prédiction de risque oncogène pour le patient.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés:

Noyau:

Amidon de pomme de terre

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Copovidone

Glycérol (85 %)

Talc

Huile de ricin hydrogénée

Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose 5

Macrogol 6000

Colorant:

Oxyde de fer rouge (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Solution buvable en gouttes:

Ethanol (96%)(Alcool Vol.% 14,2 (11,3% w/v). 120 mg/ml)

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Comprimés pelliculés:

Sans objet.

Solution buvable en gouttes:

Peut uniquement être mélangée avec de l'eau, du jus d'oranges ou du jus de pommes.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Clopixol 2 mg, 10 mg et 25 mg comprimés pelliculés: 2 ans

Clopixol solution buvable en gouttes: 18 mois. Après ouverture les gouttes se conservent 6 semaines à température ambiante (15-25°C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Clopixol comprimés pelliculés:

2 mg: à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10 mg et 25 mg : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Clopixol solution buvable en gouttes: à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Clopixol 2 mg, 10 mg et 25 mg comprimés pelliculés:

Pilulier en polyéthylène haute densité (HDPE) de 30 ou 100 comprimés.

Clopixol 20 mg/ml solution buvable en gouttes:

Flacon en verre brun de 20 ml dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lundbeck s.a.
Stephanie Square Centre
Avenue Louise 65/11
1050 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Clopixol 2 mg comprimés pelliculés :

BE : BE128825,

LU : 2005088292

- 100 comprimés: 0023098

Clopixol 10 mg comprimés pelliculés :

BE : BE128834,

LU : 2005088293

- 100 comprimés : 0023117

Clopixol 25 mg comprimés pelliculés :

BE :BE128852,

LU : 2005088294

- 100 comprimés : 0023134

Clopixol 20 mg/ml solution buvable en gouttes :

BE : BE128843,

LU : 2005088295

- 20 ml : 0023151

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/10/1984

Date de dernier renouvellement : 28/01/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 01/2026