

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopixol 2 mg filmomhulde tabletten
Clopixol 10 mg filmomhulde tabletten
Clopixol 25 mg filmomhulde tabletten
Clopixol 20 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Filmomhulde tabletten:

2 mg: elke tablet bevat 2 mg zuclopendixol (als 2,364 mg zuclopendixoldihydrochloride)
10 mg: elke tablet bevat 10 mg zuclopendixol (als 11,82 mg zuclopendixoldihydrochloride)
25 mg: elke tablet bevat 25 mg zuclopendixol (als 29,55 mg zuclopendixoldihydrochloride)

Druppels voor oraal gebruik, oplossing:

elke ml bevat 20 mg zuclopendixol (als 23,64 mg zuclopendixol dihydrochloride)
(1 druppel = 1 mg)

Hulpstoffen met bekend effect:

Filmomhulde tabletten: lactosemonohydraat en gehydrogeneerde ricinusolie. Zie rubriek 4.4.
Druppels voor oraal gebruik, oplossing: ethanol. Zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten:

2 mg: ronde, biconvexe, lichtrode filmomhulde tabletten
10 mg: ronde, biconvexe, licht roodbruine filmomhulde tabletten
25 mg: ronde, biconvexe, roodbruine filmomhulde tabletten

Druppels voor oraal gebruik, oplossing:

Heldere, bijna kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute en chronische schizofrenie, en andere psychosen, vooral met symptomen als hallucinaties, wanen en denkstoornissen die gepaard gaan met agitatie, rusteloosheid, vijandigheid en agressiviteit.

Manische toestanden bij bipolaire stoornis.

Agitatie en andere gedragsstoornissen bij oligofrenie.

Clopixol is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De posologie zal individueel worden aangepast door de behandelende arts aan de toestand van de patiënt. Algemeen worden kleine doses gebruikt bij aanvang die zo snel mogelijk worden verhoogd tot de optimaal werkzame dosis in functie van de therapeutische respons. De onderhoudsdosis kan gewoonlijk 's avonds vóór het slapengaan als éénmalige inname worden gegeven.

Acute schizofrenie en andere acute psychosen. Ernstige acute agitatie en manische toestanden
Gewoonlijk 10 à 50 mg/dag. Bij matige tot ernstige gevallen bij aanvang 20 mg per dag indien nodig te verhogen met 10 à 20 mg om de 2 à 3 dagen tot een dagdosis van 75 mg of meer per dag. Maximum enkelvoudige dosis is 40 mg met als totale dosis 150 mg/dag.

Chronische schizofrenie en andere chronische psychosen
Onderhoudsdosis: gebruikelijk 20 à 40 mg/dag.

Agitatie bij patiënten met oligofrenie
6 à 20 mg/dag. Indien nodig mag de dosis worden verhoogd tot 25 à 40 mg per dag.

Ouderen
Aan ouderen moet een zo laag mogelijke dosis worden gegeven.

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

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

Verminderde leverfunctie
Voorzichtig doseren en, indien mogelijk, wordt een gehaltebepaling in het bloed aangeraden.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten worden met water ingeslikt.

De druppels voor oraal gebruik worden best ingenomen opgelost in o.a. water, sinaasappelsap of appelsap.

Draai de flacon helemaal ondersteboven. Als er geen druppels uitkomen, tik dan zachtjes op de flacon om de druppels te laten vloeien.



4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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.

Zoals de andere neuroleptica moet zuclopenthixol met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met herseninsufficiëntie, convulsies, diabetes, uitgesproken lever- of nier aandoening.

Zoals beschreven met andere psychotrope geneesmiddelen, kan zuclopenthixol 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, 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 QT verlenging veroorzaken. Aanhoudende QT interval verlengingen kunnen het risico op maligne aritmieën verhogen. Om die reden moet zuclopenthixol 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. 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.

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. Zuclopenthixol 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.

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

Excipiënten

De tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De tabletten bevatten gehydrogeneerde ricinusolie, hetgeen maagklachten en diarree kan veroorzaken. De druppels bevatten 14,2% v/v- ethanol (120 mg/ml).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die voorzichtigheid in gebruik vergen

Zuclopenthixol 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, b.v. tramadol.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica kunnen elkaars metabolisme remmen.

Zuclopenthixol kan het effect van levodopa en van adrenerge geneesmiddelen 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. 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 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 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) 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).

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.

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 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 zuclopendixol op de vruchtbaarheid beschikbaar.

Bij mensen werden bijwerkingen zoals hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe, 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

Clopiol 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.

Extrapyramidale symptomen kunnen optreden, vooral bij het begin van de behandeling. In de meeste gevallen kunnen deze voldoende bedwongen worden door verlaging van de dosis of door behandeling met antiparkinsonmiddelen. Het routinematige profylactische gebruik van deze geneesmiddelen is echter niet aangewezen.

Antiparkinson middelen verbeteren de symptomen van tardieve dyskinesieën niet, maar kunnen ze zelfs verergeren. Verlagen van de dosis of, indien mogelijk, stoppen van de zuclopendixol therapie is aan te raden. Bij aanhoudende akathisie kan toedienen van een benzodiazepine of propranolol nuttig zijn.

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 ($\geq 1/10$), 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	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Hypersensitiviteit, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verhoogde eetlust, gewichtstoename
	Soms	Verminderde eetlust, gewichtsafname
	Zelden	Hyperglykemie, 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, acathisie, hyperkinesie, hypokinesie
	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, palpities
	Zelden	Electrocardiogram verlengd QT
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie, orthostatische hypotensie
	Soms	warmteopwellingen
	Zeer zelden	Veneuze trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Nasale congestie, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond
	Vaak	Overmatige speekselsecretie, obstipatie, braken, dyspepsie, diarree
	Soms	Abdominale pijn, nausea, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verstoorde leverfunctietesten
	Zeer zelden	Cholestatistische 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	discontinueringsyndroom bij pasgeborenen (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Ejaculatiestoornis, erectiestoornis, orgasmestoornis bij de vrouw, vulvovaginale droogheid
	Zelden	Gynaecomastie, galactorroe, amenorroe, priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Astenie, vermoeidheid, zich onwel voelen, pijn
	Soms	Dorst, hypothermie, koorts

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 zucloperithiol (zie rubriek 4.4).

Het abrupt stoppen van zucloperithiol kan gepaard gaan met ontweningsverschijnselen. De vaakst geziene symptomen zijn nausea, braken, anorexie, diarree, rhinorroe, zweten, myalgie, paresthesiën, insomnie, 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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
--	---------------------------------------

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Slaperigheid, coma, bewegingsstoornissen, convulsies, shock, hyper- of 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.

De hoogste oraal ingenomen dosis van zucloperithiol in klinische studies was 450 mg per dag.

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

Zucloperithiol 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-HT₂(5-hydroxydetryptamine) receptor blokkade ook een rol. *In vitro* heeft zucloperithiol een hoge affiniteit voor zowel de dopamine D₁ en D₂ receptoren als voor α_1 -adrenoreceptoren en 5-HT₂ receptoren maar geen affiniteit voor cholinerge muscarine receptoren. Het bezit een zwakke histamine (H₁) receptor affiniteit en geen α_2 -adrenoreceptor blokkeringsactiviteit.

In vivo neemt de affiniteit voor de D₂ bindingsplaatsen de bovenhand op de affiniteit voor de D₁ receptoren.

Zucloperithiol 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 D₂ bindingsplaatsen *in vitro* en de gemiddelde dagelijkse orale doses antipsychoticum.

Inhibitie van de locomotorische activiteit en de verlenging van de slaapduur, geïnduceerd door alcohol en barbituraten, tonen een sedatieve werking aan van zucloperithiol.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch gebruik is zucloperithiol bedoeld voor de behandeling van acute en chronische psychosen en voor het onder controle houden van mentaal gehandicapte patiënten met hyperactief en afwijkend gedrag.

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

Zucloperithiol induceert dosisafhankelijke sedatie, die van voorbijgaande aard is. Normaal gezien echter, is een dergelijke initiële sedatie een voordeel in de acute fase van de ziekte. Tolerantie van dit niet specifieke sedatief effect ontwikkelt snel.

Pediatrische patiënten

Geen gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening worden de maximum serumspiegels in ongeveer 4 uur bereikt. Zucloperithiol mag met of zonder voedsel worden ingenomen. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 44%.

Distributie

Het schijnbaar verdelingsvolume (V_d)_β is ongeveer 20 l/kg. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 98-99%.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Zucloperithiol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij moeders die borstvoeding geven. Na oraal gebruik bij vrouwen, was in steady state de gemiddelde pre-dosis verhouding van melkconcentratie/serumconcentratie ongeveer 0,29.

Lineariteit/non-lineariteit

De kinetiek heeft een lineair verloop. Steady-state plasmawaarden worden in ongeveer 3-5 dagen bereikt. Het gemiddelde steady state gehalte overeenkomstig met 20 mg oraal zuclopenthixol éénmaal per dag was ongeveer 25 nmol/l.

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).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Een minimum plasmaconcentratie gemeten vóór het toedienen van een dosis van 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) wordt voorgesteld als richtlijn voor de onderhoudsbehandeling bij patiënten met zwakke tot matige graad van schizofrenie.

Pediatrie patiënten

Geen gegevens beschikbaar

5.3 Gegevens uit het 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 oncogeniteitsstudie 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 D₂ 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Filmomhulde tabletten:

Kern:

Aardappelzetmeel
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Copovidone
Glycerol (85%)
Talk
Gehydrogeneerde ricinus olie
Magnesiumstearaat

Omhulling:

Hypromellose 5
Macrogol 6000

Kleurstof:

Ijzeroxide rood (E172)
Titaandioxide (E171)

Druppels voor oraal gebruik:

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Filmomhulde tabletten:

Niet van toepassing.

Druppels voor oraal gebruik:

Mag enkel worden gemengd met water, sinaasappelsap of appelsap.
Bij gebrek aan compatibiliteitsstudies, mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Clopidoxol 2 mg, 10 mg en 25 mg filmomhulde tabletten: 2 jaar.
Clopidoxol 20 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: 2 jaar. Eenmaal geopend blijven de druppels 6 weken houdbaar bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Clopidoxol filmomhulde tabletten:

2 mg: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10 mg en 25 mg: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Clopidoxol druppels voor oraal gebruik, oplossing: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C)

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Clopidoxol 2 mg, 10 mg en 25 mg filmomhulde tabletten:
Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) tablettencontainer met 30 of 100 tabletten.

Clopidoxol 20 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing:
Bruine glazen fles met 20 ml oplossing, in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clopixol 2 mg filmomhulde tabletten: BE128825
Clopixol 10 mg filmomhulde tabletten: BE128834
Clopixol 25 mg filmomhulde tabletten: BE128852
Clopixol 20 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: BE128843

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 01/10/1984
Datum van laatste verlening : Januari 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2020.