

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clopixol Depot 200 mg/ml solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zuclopendixol décanoate 200 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution huileuse transparente de couleur jaune clair, pratiquement exempt de particules.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Indiqué pour le traitement d'entretien de la schizophrénie et autres troubles psychotiques avec surtout des symptômes d'hallucinations, de délires et des troubles de la pensée accompagnés d'agitation, d'impatience, d'hostilité et de l'agressivité.

Clopixol Depot est indiqué chez l'adulte.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### *Adultes*

La dose à utiliser et l'intervalle entre les injections seront adaptés par le médecin traitant à l'état clinique du patient individuel, afin d'obtenir une suppression maximale des symptômes psychotiques avec un minimum d'effets indésirables.

La posologie d'entretien varie normalement de 200 à 400 mg (1 à 2 ml) administrée toutes les 2 à 4 semaines. Quelques patients ont parfois besoin d'une dose plus élevée ou d'un intervalle plus court entre les 2 injections.

Les volumes d'injections qui dépassent les 2 ml doivent être répartis sur 2 endroits d'injections.

Pour passer d'un traitement de zuclopendixol par voie orale ou de zuclopendixol acétate par voie i.m. à un traitement d'entretien de zuclopendixol décanoate, les directives suivantes sont d'application:

- 1) *Passage de zuclopendixol oral au zuclopendixol décanoate*  
x mg p.o. par jour correspond à 8x mg décanoate toutes les 2 semaines.  
x mg p.o. par jour correspond à 16x mg décanoate toutes les 4 semaines.

Au cours de la première semaine après la première injection, le traitement doit être continué par voie orale, toutefois en dose réduite.

## 2) *Passage de zuclophenthixol acétate au zuclophenthixol décanoate*

Conjointement à la dernière injection de zuclophenthixol acétate (100 mg), une injection intramusculaire de 200 mg-400 mg (1 ml-2 ml) de zuclophenthixol décanoate doit être administrée par voie intramusculaire et doit être répétée toutes les 2 semaines. Des doses plus élevées et des intervalles plus courts entre les injections peuvent s'avérer nécessaires.

Le zuclophenthixol acétate et le zuclophenthixol décanoate peuvent être mélangés dans une seringue afin d'être administré en une seule injection (co-injection).

Les patients qui doivent passer d'autres préparations dépôt à zuclophenthixol décanoate doivent recevoir une dose de 200 mg de zuclophenthixol décanoate qui est équivalent à 25 mg de décanoate de flufénazine, à 40 mg de décanoate de cis(Z)flupenthixol ou à 50 mg de décanoate d'haldol.

Les doses de zuclophenthixol décanoate suivantes et les intervalles entre les injections seront définis en fonction de la réponse du patient.

### *Patients âgés*

Les patients âgés reçoivent la dose efficace la plus basse possible.

### *Enfants*

L'utilisation de Clopixol Depot chez l'enfant n'est pas recommandée en raison de manque de données cliniques.

### *Insuffisance rénale*

Clopixol Depot 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

Clopixol Depot est administré en tant qu'injection intramusculaire dans le quadrant supérieur latéral du grand fessier. Les volumes d'injections qui dépassent les 2 ml doivent être répartis sur 2 endroits d'injections. La tolérance locale est bonne.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Collapsus circulatoire, conscience diminuée quelle qu'en soit la cause (p.ex. due à une intoxication à l'alcool, aux barbituriques ou aux opiacés), coma.

## **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 un syndrome cérébral organique préexistant, ayant un retard mental, et avec un abus d'opiacés et d'alcool sont surreprésentés parmi les cas dont l'issue est fatale.

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 durant les premiers jours après l'injection et 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'un syndrome cérébral organique, de convulsions, de diabète ou d'une affection hépatique ou rénale avancée**.

Comme il a été décrit pour d'autres psychotropes, le zuclophenthixol décanoate 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 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 Depot 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 décanoate 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 décanoate 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 Depot et des mesures préventives doivent être prises.

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont le zuclophenthixol décanoate.

Les neuroleptiques retard à action prolongée doivent être utilisés avec prudence en association avec d'autres médicaments connus pour avoir un potentiel myélosuppresseur, car il ne peut être retiré rapidement de l'organisme dans les cas où cela serait nécessaire.

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

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

### *Combinaisons requérant des précautions d'emploi*

Le zuclopendixol décanoate 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'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 zuclopendixol décanoate peut diminuer l'effet de la lévodopa et des médicaments adrénergiques, dont les agonistes dopaminergiques.

L'association de zuclopendixol décanoate au métoclopramide ou à la pipérazine peut augmenter le risque de symptômes extrapyramidaux.

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

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, ainsi qu'avec des médicaments qui perturbent l'équilibre électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie) et avec des médicaments qui provoquent une bradycardie. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée.

Les classes des médicaments concernés sont entre autres:

- Anti-arythmiques des classes Ia et III (p. ex. quinidine, amiodarone, sotalol)
- Certains antipsychotiques (p. ex. thioridazide)
- Certains macrolides (p. ex. érythromycine)
- Certains antihistaminiques (p. ex. terfénadine)
- Certains antibiotiques du groupe des quinolones (p.ex. moxifloxacin)

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

Le zuclopendixol 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 zuclopendixol, 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 zuclophenthixol décanoate ne sera utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice thérapeutique l'emporte sur le risque fœtal.

Les nouveau-nés qui ont été exposés aux antipsychotiques (y compris Clopixol Depot) 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 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.

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

### Allaitement

Vu les faibles concentrations de zuclophenthixol 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 zuclophenthixol décanoate 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 zuclophenthixol 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 Depot 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, acathisie, 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	Thrombo-embolie 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 choléstatique, 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, torticolis
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, réaction au site d'injection, 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 zuclophenthixol décanoate (voir rubrique 4.4).

L'arrêt brutal de zuclophenthixol décanoate 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:

#### **en Belgique:**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

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

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

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

#### **au 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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Vu le mode d'administration, il est peu probable que des symptômes de surdosage se présentent.

#### *Symptômes*

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

En cas d'utilisation en 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

#### *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: Neuroleptiques (antipsychotique), 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 D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> que pour les récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques et les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> mais pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques. Il ne possède que de faibles propriétés antihistaminiques et ne bloque pas les récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques.

L'affinité pour les sites de liaison D<sub>2</sub> domine sur l'affinité pour les récepteurs D<sub>1</sub> *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 D<sub>2</sub> *in vitro* et les doses orales quotidiennes moyennes d'antipsychotique.

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

Des études pharmacologiques ont clairement démontrées un effet neuroleptique prononcé après injection parentérale de la solution huileuse de zuclophenthixol décanoate; la quantité de médicament, nécessaire pour maintenir une certaine action sur une période prolongée, se situe nettement plus basse avec les préparations dépôt qu'avec l'administration orale journalière de zuclophenthixol. En ce qui concerne l'utilisation clinique, les résultats des études peuvent indiquer qu'un effet neurologique prolongé peut être obtenu sans sédation importante en utilisant la préparation dépôt.

#### Efficacité et sécurité cliniques

En utilisation clinique, le zuclophenthixol décanoate est destiné au traitement d'entretien des patients avec psychoses aiguës. Des résultats positifs ont également été obtenus pour maîtriser l'hyperactivité et l'agressivité des patients mentalement handicapés.

Le zuclophenthixol décanoate induit une sédation dosedépendante mais passagère. Toutefois, si le patient passe d'un traitement par zuclophenthixol oral ou par zuclophenthixol acétate à un traitement d'entretien par zuclophenthixol décanoate, la sédation ne posera pas de problèmes. Tolérance de cet effet sédatif non-spécifique se développe rapidement.

Le zuclophenthixol décanoate est surtout très utile pour le traitement des patients agités, troublés, hostiles ou agressifs.

Le zuclophenthixol décanoate permet un traitement sans interruption, surtout pour ces patients qui ne sont pas fidèles à la médication qui leurs a été prescrit par voie orale. Le zuclophenthixol décanoate ainsi prévient les rechutes fréquentes pour les patients qui ne sont pas fidèles au traitement par voie orale.

#### Population pédiatrique

Pas de données disponibles.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

L'estérification du zuclopenthixol par l'acide décanoïque transforme le zuclopenthixol en substance plus lipophile: décanoate de zuclopenthixol. Solubilisée dans l'huile végétale et injectée par voie intramusculaire, cette substance diffuse lentement dans le liquide interstitiel, où elle subit une hydrolyse enzymatique rapide qui libère le principe actif: le zuclopenthixol.

La concentration sérique maximale est obtenue dans un délai de 3-7 jours après l'injection intramusculaire. La demi-vie moyenne sérique d'élimination (qui exprime la libération de la phase huileuse) est estimée à 3 semaines. Les conditions steady-state (en équilibre) après administration répétée sont atteints après environ 3 mois.

#### Distribution

Le volume apparent de distribution ( $V_d$ ) $_{\beta}$  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.

#### Élimination

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 (ou par administration de la forme dépôt) chez la femme.

#### Linéarité/non-linéarité

La cinétique est linéaire. Les taux moyens plasmatiques en équilibre (steady-state) de zuclopenthixol à injection qui correspond à une dose de 200 mg de zuclopenthixol décanoate toutes les 2 semaines, est environ 10 ng/l (25 nmol/ml).

#### 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 (mesuré avant l'injection) de 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) et une fluctuation max./min. < 2,5 est recommandée en tant que directive pour le traitement d'entretien des patients présentant une schizophrénie légère à modérée. D'un point de vue pharmacocinétique, une dose de 200 mg/2 semaines ou 400 mg/4 semaines de zuclopenthixol décanoate est équivalente à une dose orale journalière de 25 mg zuclopenthixol.

### 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 zuclophenthixol.

### 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 zuclophenthixol 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 pertinence de ces constatations n'est pas claire et il est possible que l'effet sur les petits est dû à une négligence de la part de l'animal-mère, qui a été exposé à des doses toxiques au cours de la gestation.

### Mutagenicité et carcinogénicité

Zuclophenthixol 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 D<sub>2</sub> 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 pertinence clinique de ces résultats confuse; mais on présume que cela n'est pas une prédiction de risque oncogène pour le patient.

### Toxicité locale

Des dégâts musculaires locaux ont été observés après injection de neuroleptiques solubilisés dans des solutions aqueuses, avec entre autres zuclophenthixol. Le dégât musculaire est d'autant plus important en gradation avec les solutions aqueuses des neuroleptiques qu'avec les solutions huileuses de zuclophenthixol acétate et zuclophenthixol décanoate.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Triglycérides saturés à chaîne moyenne

### **6.2 Incompatibilités**

Zuclophenthixol décanoate ne peut être mélangé qu'avec le zuclophenthixol acétate pour lequel le solvant est également triglycérides saturés à chaîne moyenne.

Zuclophenthixol décanoate ne peut être mélangé avec d'autres préparations dépôts qui contiennent de l'huile de sésame, étant donné que ceci peut définitivement modifier les propriétés pharmacocinétiques des préparations concernées.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ampoules incolores (en verre du type I) de 1 ml  
Boîtes en carton contenant 1 x 1 ml, 10 x 1 ml

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. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE : BE104736

LU : 2005068794

- 0023179 : 1x1 ampoule, 1 ml
- 0023182 : 1x10 ampoules, 1 ml

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 01 juin 1976

Date de dernier renouvellement: 17 juin 2016

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 01/2026

Date de mise à jour du texte: 01/2026