

**Monographie de produit
avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

PrCLOPIXOL®

comprimés de zuclopenthixol

pour usage oral

10 mg et 25 mg de zuclopenthixol (sous forme de chlorhydrate de zuclopenthixol)

PrCLOPIXOL ACUPHASE®

injection d'acétate de zuclopenthixol

Solution

pour usage intramusculaire

50 mg/mL d'acétate de zuclopenthixol

PrCLOPIXOL® DEPOT

injection de décanoate de zuclopenthixol

Solution

pour usage intramusculaire

200 mg/mL de décanoate de zuclopenthixol

Norme de Lundbeck

Agent antipsychotique

Lundbeck Canada Inc.
2600, boul. Alfred-Nobel
Bureau 400
St-Laurent, QC
H4S 0A9

Date d'approbation :
2025-07-18

Numéro de contrôle : 294958

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

<u>3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes</u>	2025-07
<u>4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques</u>	2025-07
<u>4 Posologie et administration, 4.4 Administration</u>	2025-07
<u>4 Posologie et administration, 4.5 Dose oubliée</u>	2025-07
<u>7 Mises en gardes et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus</u>	2025-07
<u>7 Mises en gardes et précautions, Surveillance et examens de laboratoire</u>	2025-07
<u>7 Mises en gardes et précautions, Système endocrinien et métabolisme</u>	2025-07
<u>7 Mises en gardes et précautions, Système nerveux</u>	2025-07
<u>7 Mises en gardes et précautions, 7.1.4 Personnes âgées</u>	2025-07

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1. Indications	5
1.1. Pédiatrie	5
1.2. Gériatrie	5
2. Contre-indications.....	5
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4. Posologie et administration.....	6
4.1. Considérations posologiques.....	6
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.2.1. Arrêt du traitement.....	9
4.4. Administration	9
4.5. Dose oubliée	10

5.	Surdose.....	10
6.	Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	11
7.	Mises en garde et précautions.....	12
	Généralités.....	12
	Appareil cardiovasculaire.....	12
	Appareil génito-urinaire.....	12
	Conduite et utilisation de machines	13
	Dépendance, tolérance et risque d'abus.....	13
	Fonction hépatique, biliaire et pancréatique	13
	Fonction rénale	13
	Fonction visuelle	13
	Santé reproductive	13
	Surveillance et examens de laboratoire	14
	Système endocrinien et métabolisme	14
	Système nerveux.....	15
	Système sanguin	16
7.1.	Populations particulières	16
7.1.1.	Grossesse	16
7.1.2.	Allaitement.....	16
7.1.3.	Enfants et adolescents	17
7.1.4.	Personnes âgées	17
8.	Effets indésirables	17
8.1.	Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2.	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	18
8.3.	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	21
8.5.	Effets indésirables observés après la commercialisation	22
9.	Interactions médicamenteuses	23
9.1.	Interactions médicamenteuses graves	23
9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.3.	Interactions médicament-comportement.....	24
9.4.	Interactions médicament-médicament	24

9.5.	Interactions médicament-aliment	26
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale	26
9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire	26
10.	Pharmacologie clinique	27
10.1.	Mode d'action.....	27
10.2.	Pharmacodynamie	27
10.3.	Pharmacocinétique	27
11.	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	29
Partie 2 : Renseignements scientifiques		30
13.	Renseignements pharmaceutiques	30
14.	Études cliniques	32
14.1.	Études cliniques par indication	32
15.	Microbiologie	32
16.	Toxicologie non clinique	32
Renseignements destinés aux patient·e·s		36

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

CLOPIXOL (chlorhydrate de zuclopenthixol), CLOPIXOL ACUPHASE (injection d'acétate de zuclopenthixol) et CLOPIXOL DEPOT (injection de décanoate de zuclopenthixol) sont indiqués pour :

- le traitement des manifestations de la schizophrénie.

CLOPIXOL (comprimés de zuclopenthixol, sous forme de chlorhydrate de zuclopenthixol) peut être utilisé pour le traitement initial et le traitement d'entretien. CLOPIXOL ACUPHASE (injection d'acétate de zuclopenthixol) est indiqué pour le traitement initial des épisodes psychotiques aigus et des exacerbations de psychose associés à la schizophrénie. CLOPIXOL DEPOT (injection de décanoate de zuclopenthixol) est indiqué pour le traitement d'entretien.

1.1. Pédiatrie

Patients pédiatriques (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

1.2. Gériatrie

Patients gériatriques (> 65 ans) : La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT chez les patients gériatriques souffrant de schizophrénie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique dans le cadre d'essais cliniques. On doit donc se montrer prudent au moment de choisir la dose à administrer à un patient gériatrique, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctionnements hépatiques, rénaux et cardiaques dans cette population (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2. Contre-indications

CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Intoxication aiguë par l'alcool, les barbituriques ou les opiacés.
- Dépression du système nerveux central (SNC), quelle qu'en soit la cause, états comateux, lésions cérébrales sous-corticales présumées ou avérées, collapsus cardiovasculaire.
- Patients hypersensibles à ce médicament, aux thioxanthènes, ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une affection neurologique rare, parfois fatale, associée à l'utilisation des antipsychotiques, dont le zuclopenthixol (voir [7 Mises en garde et précautions, Système nerveux](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).
- **Surmortalité chez les patients gériatriques atteints de démence** : Les patients gériatriques

atteints de démence recevant un antipsychotique sont plus à risque de décès comparativement à ceux qui reçoivent un placebo (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)). CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT ne sont pas approuvés pour utilisation chez les patients gériatriques atteints de démence.

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

On doit surveiller attentivement les patients recevant un traitement de longue durée (CLOPIXOL ou CLOPIXOL DEPOT), surtout à forte dose, et les évaluer périodiquement pour déterminer si la posologie d'entretien peut être abaissée.

CLOPIXOL

On doit individualiser la posologie pour chaque patient, selon son état. En général, on administrera d'abord de petites doses, qu'on accroîtra jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

CLOPIXOL ACUPHASE

CLOPIXOL ACUPHASE est indiqué pour le traitement des épisodes psychotiques aigus et des exacerbations de psychose associés à la schizophrénie, lorsqu'on doute de la possibilité pour un patient d'être fidèle au traitement par les comprimés. CLOPIXOL ACUPHASE agit en 2 à 4 heures; l'injection d'une dose unique par voie intramusculaire produit un effet qui dure entre 2 et 3 jours. Une sédation importante proportionnelle à la dose administrée survient dans les 2 heures suivant l'injection; la sédation est généralement maximale 8 heures après l'injection. L'administration de plusieurs doses peut entraîner une tolérance à l'effet sédatif. La concentration sérique maximale de zuclopenthixol est atteinte, en moyenne, de 24 à 48 heures après l'injection (voir [4.4 Administration](#)).

CLOPIXOL ACUPHASE n'est pas destiné au traitement de longue durée, et on ne doit pas l'administrer durant plus de 2 semaines. La dose cumulative maximale administrée ne doit pas dépasser 400 mg, et on doit faire au plus 4 injections.

Après le traitement par CLOPIXOL ACUPHASE, on doit, lorsque c'est indiqué, poursuivre le traitement antipsychotique à l'aide d'un médicament administrable par voie orale ou d'un médicament injectable à durée d'action prolongée, tels que CLOPIXOL (comprimés) ou CLOPIXOL DEPOT (décanoate de zuclopenthixol), respectivement.

CLOPIXOL DEPOT

CLOPIXOL DEPOT est destiné au traitement d'entretien de la schizophrénie chronique chez les patients dont l'état a été stabilisé à l'aide d'un médicament à durée d'action brève, administré par voie orale ou autre, et qui pourraient tirer profit du transfert à un médicament injectable de plus longue durée d'action (voir [4.4 Administration](#)).

Injection combinée de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT

Pour traiter un patient présentant une exacerbation de psychose chronique, on peut mélanger CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT dans la même seringue et les administrer en une seule injection (injection combinée) (voir [4.4 Administration](#)).

CLOPIXOL ACUPHASE ne peut être mélangé avec d'autres antipsychotiques retard.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

CLOPIXOL

Il est recommandé, lorsqu'on instaure un traitement par CLOPIXOL (comprimés), de fractionner la dose quotidienne du médicament (administration b.i.d. ou t.i.d.). Au cours du traitement d'entretien, la dose quotidienne de CLOPIXOL peut être administrée en une seule fois, en soirée.

Pour le traitement de manifestations psychotiques aiguës, la dose quotidienne de départ varie habituellement entre 10 et 50 mg; on peut l'accroître de 10 à 20 mg tous les 2 ou 3 jours, selon la réponse du patient. Généralement, la dose quotidienne thérapeutique varie entre 20 et 60 mg. Cependant, comme c'est le cas pour les autres antipsychotiques, la dose optimale pourra être plus faible chez certains patients, et plus élevée chez d'autres. Il n'est pas recommandé d'administrer une dose quotidienne supérieure à 100 mg par jour. Pour le traitement d'entretien, on doit administrer la dose quotidienne la plus faible qui permettra de maîtriser les symptômes. Cette dose se situe habituellement entre 20 et 40 mg/jour.

CLOPIXOL ACUPHASE

On doit individualiser la posologie pour chaque patient, selon son état. La dose habituelle varie entre 50 et 150 mg (de 1 à 3 mL); on l'administre par voie intramusculaire. On peut administrer des doses supplémentaires au besoin, à intervalles de 2 ou 3 jours. Certains patients peuvent avoir besoin d'une injection additionnelle 1 ou 2 jours après la **première** injection.

Étant donné le délai qui s'écoule avant l'atteinte de la concentration sanguine maximale de zuclopenthixol et de l'effet pharmacologique maximal, on doit surveiller étroitement le patient pour réduire au minimum le risque de surdosage ou d'inhibition insuffisante des symptômes psychotiques.

La dose cumulative maximale administrée ne doit pas dépasser 400 mg, et on doit faire au plus 4 injections.

Les Tableaux 1a et 1b présentent les doses suggérées pour le transfert d'une préparation à une autre. On commence habituellement à administrer les comprimés de CLOPIXOL de 2 à 3 jours après la dernière injection de CLOPIXOL ACUPHASE. Si on utilise CLOPIXOL DEPOT en traitement d'entretien, on peut commencer à l'administrer en concomitance avec la dernière injection de CLOPIXOL ACUPHASE (voir [4.1 Considérations posologiques, Injection combinée de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT](#)).

CLOPIXOL DEPOT

On doit surveiller étroitement le patient durant la période suivant l'instauration d'un traitement par CLOPIXOL DEPOT pour réduire au minimum le risque de surdosage ou d'inhibition insuffisante des symptômes psychotiques. Au cours de cette période, il est possible qu'on doive administrer un antipsychotique par voie orale en doses décroissantes.

La dose d'entretien varie habituellement entre 150 et 300 mg; on l'administre par voie intramusculaire, toutes les 2 à 4 semaines. Elle pourra être plus élevée chez certains patients, et plus faible chez d'autres; l'intervalle entre les doses pourra également être plus court chez certains.

On doit administrer la dose la plus faible de CLOPIXOL DEPOT qui permettra de maîtriser adéquatement les symptômes.

Le Tableau 2 présente les doses suggérées pour le transfert de CLOPIXOL à CLOPIXOL DEPOT.

Tableau 1a Doses suggérées pour le transfert de CLOPIXOL ACUPHASE à CLOPIXOL

Dose de CLOPIXOL ACUPHASE	Dose de CLOPIXOL*
50 mg	20 mg par jour
100 mg	40 mg par jour
150 mg	60 mg par jour

*La dose quotidienne totale initiale est habituellement fractionnée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, CLOPIXOL](#)).

Tableau 1b Doses suggérées pour le transfert de CLOPIXOL ACUPHASE à CLOPIXOL DEPOT

Dose de CLOPIXOL ACUPHASE	Dose de CLOPIXOL DEPOT*
50 mg	100 mg toutes les 2 semaines
100 mg	200 mg toutes les 2 semaines
150 mg	300 mg toutes les 2 semaines

*Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, CLOPIXOL DEPOT](#).

Tableau 2 Doses suggérées pour le transfert de CLOPIXOL à CLOPIXOL DEPOT

Dose de CLOPIXOL	Dose de CLOPIXOL DEPOT*
Jusqu'à 20 mg par jour	100 mg toutes les 2 semaines
De 25 mg à 40 mg par jour	200 mg toutes les 2 semaines
De 50 mg à 75 mg par jour	300 mg toutes les 2 semaines
Plus de 75 mg par jour	400 mg toutes les 2 semaines

*Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, CLOPIXOL DEPOT](#).

Ajustement posologique de l'injection combinée de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT

Voir [4.1 Considérations posologiques, Injection combinée de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT.](#)

Populations particulières

Patients pédiatriques : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1.1 Pédiatrie](#)).

Patients gériatriques : L'emploi du zuclopenthixol chez les patients gériatriques souffrant de schizophrénie n'a pas été évalué de façon systématique. On doit donc se montrer prudent au moment de choisir la dose à administrer à un patient gériatrique, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctionnements hépatiques, rénaux et cardiaques dans cette population.

Patients présentant un dysfonctionnement hépatique : Aucune étude n'a été menée sur l'emploi du zuclopenthixol chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique. Cependant, comme le zuclopenthixol est largement métabolisé par le foie et principalement excrété dans la bile (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), on doit user de prudence au moment de déterminer la dose à administrer à un patient souffrant d'un tel dysfonctionnement.

Patients présentant un dysfonctionnement rénal : Aucune étude n'a été menée sur l'emploi du zuclopenthixol chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. On doit donc user de prudence au moment de déterminer la dose à administrer à un patient souffrant d'un tel dysfonctionnement.

4.2.1. Arrêt du traitement

L'arrêt brutal de l'administration du zuclopenthixol peut entraîner des symptômes associés au retrait du médicament. Les symptômes les plus courants sont les suivants : nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueurs, myalgies, paresthésies, insomnie, instabilité psychomotrice, anxiété et agitation. Vertiges, alternance de sensations de chaleur et de froid, et tremblements peuvent aussi survenir. Les symptômes apparaissent généralement de 1 à 4 jours après l'arrêt du traitement et s'atténuent en 7 à 14 jours.

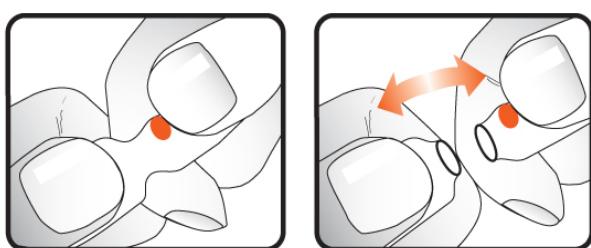
4.4. Administration

CLOPIXOL

Le comprimé doit être avalé avec de l'eau et ne pas être mâché.

CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT

Pour casser l'ampoule :



L'ampoule se casse dans un seul sens. Le point de rupture est situé sur le col de l'ampoule, à proximité

du point rouge. La pression doit être appliquée sous le point rouge.

Placer le point rouge face à vous et mettre les pouces de chaque côté du col, l'un d'eux sur le point rouge et l'autre sur l'étiquette. Exercer la pression vers le haut à l'aide des index et casser l'ampoule d'un coup sec. Toujours garder l'ampoule à distance au moment de la casser.

CLOPIXOL ACUPHASE s'injecte par voie intramusculaire profondément dans la région fessière. Si le volume à injecter excède 2 mL, il doit être fractionné en deux points d'injection. La tolérabilité locale est bonne.

CLOPIXOL DEPOT s'injecte par voie intramusculaire profondément dans la région fessière. Si le volume à injecter excède 2 mL, il doit être fractionné en deux points d'injection. La tolérabilité locale est bonne.

Injection combinée de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT

Étant donné que l'excipient de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT est le même, le mélange des deux préparations n'altère pas leur pharmacocinétique respective et permet l'administration d'une dose d'urgence ainsi que d'une dose d'entretien en une seule injection. Les doses subséquentes de CLOPIXOL DEPOT ainsi que l'intervalle qui sépare leur administration doivent être ajustés en fonction de la réponse du patient.

CLOPIXOL ACUPHASE ne peut être mélangé avec d'autres antipsychotiques retard.

4.5. Dose oubliée

CLOPIXOL (en comprimés)

En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose suivante au moment prévu. Ne pas doubler la dose.

CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT

En cas d'oubli, la dose doit être administrée dès que possible. La dose suivante serait ensuite administrée selon l'intervalle usuel.

5. Surdose

Les symptômes seraient probablement les suivants : somnolence, coma, symptômes extrapyramidaux, convulsions, hypotension, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, arrêt cardiaque, arythmies ventriculaires, état de choc et hyperthermie ou hypothermie.

Il n'existe aucun antidote spécifique du zuclopenthixol. Le patient doit recevoir un traitement symptomatique et des soins de soutien. On doit prendre les mesures nécessaires pour assurer le maintien des fonctions respiratoire et cardiovasculaire. Il est possible de contrer l'hypotension et le collapsus cardiovasculaire en administrant des liquides par voie intraveineuse. **Il ne faut pas administrer d'adrénaline (épinéphrine) car celle-ci peut entraîner une diminution supplémentaire de la tension artérielle.** Lorsque des symptômes extrapyramidaux graves se manifestent, on doit administrer un antiparkinsonien. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à ce qu'il se soit rétabli.

Lorsqu'il traite une surdose, le médecin doit envisager la possibilité que les symptômes observés soient imputables à l'administration concomitante de plusieurs médicaments.

Pour obtenir l'information la plus récente sur le traitement d'une surdose présumée, communiquez

avec le centre antipoison de votre région ou avec Santé Canada (numéro sans frais : 1-844 POISON-X ou 1 844 764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimé, 10 mg et 25 mg de zuclopenthixol (sous forme de chlorhydrate de zuclopenthixol)	amidon de pomme de terre, cellulose microcristalline, copovidone, dioxyde de titane, glycérol, huile de ricin (hydrogénée), hypromellose, lactose, Macrogol 6000, oxyde ferrique, stéarate de magnésium et talc
injection intramusculaire	solution, 50 mg/mL de zuclopenthixol (sous forme d'acétate de zuclopenthixol)	triglycérides à chaînes moyennes
	solution de 200 mg/mL de zuclopenthixol (sous forme de décanoate de zuclopenthixol)	triglycérides à chaînes moyennes

Description

CLOPIXOL :

Comprimés à 10 mg : Chaque comprimé de couleur rouge-brun pâle, rond, biconvexe et enrobé d'une pellicule contient 10 mg de zuclopenthixol sous forme de chlorhydrate de zuclopenthixol. Flacons de 100 comprimés.

Comprimés à 25 mg : Chaque comprimé de couleur rouge-brun, rond, biconvexe et enrobé d'une pellicule contient 25 mg de zuclopenthixol sous forme de chlorhydrate de zuclopenthixol. Flacons de 100 comprimés.

CLOPIXOL ACUPHASE :

Huile jaunâtre transparente, pratiquement libre de particules, dans une ampoule de verre incolore de 1 ou 2 mL; paquets de 5 ampoules.

Chaque ampoule de 1 mL et de 2 mL de CLOPIXOL ACUPHASE contient de l'acétate de zuclopenthixol à une concentration de 50 mg/mL dans des triglycérides à chaînes moyennes.

CLOPIXOL DEPOT :

Huile jaunâtre transparente, pratiquement libre de particules, dans une ampoule de verre incolore de 1 mL; paquets de 10 ampoules.

Chaque ampoule de 1 mL de CLOPIXOL DEPOT contient du décanoate de zuclopenthixol à une concentration de 200 mg/mL dans des triglycérides à chaînes moyennes.

7. Mises en garde et précautions

Voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.](#)

Généralités

Effets anticholinergiques

Le zuclopenthixol peut potentialiser les effets anticholinergiques des médicaments administrés en concomitance. Voir [7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle](#) pour plus de précisions.

Effet antiémétique

On a constaté que le zuclopenthixol exerçait un effet antiémétique chez les animaux. Cet effet pourrait aussi survenir chez l'humain, et ainsi masquer les signes d'une intoxication due à un surdosage par d'autres médicaments, ou encore des symptômes tels que ceux d'une tumeur cérébrale ou d'une occlusion intestinale.

Appareil cardiovasculaire

On doit se montrer prudent lorsqu'on administre du zuclopenthixol aux personnes souffrant d'une affection cardiovasculaire parvenue à un stade avancé, ou encore aux personnes chez qui des troubles de la conduction sont susceptibles de survenir. La prudence s'impose lors de l'utilisation de zuclopenthixol en présence de facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'antécédents d'AVC.

Intervalle QT : Comme d'autres agents de la classe des antipsychotiques, le zuclopenthixol peut allonger l'intervalle QT (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Or, l'allongement persistant de l'intervalle QT peut accroître le risque d'arythmies malignes. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'utilisation de zuclopenthixol chez des personnes vulnérables (hypokaliémie, hypomagnésémie ou prédisposition génétique) et celles qui ont des antécédents de troubles cardiovasculaires, p. ex., allongement de l'intervalle QT, bradycardie importante (< 50 battements par minute), infarctus du myocarde aigu récent, insuffisance cardiaque non compensée ou arythmie cardiaque. Il convient également d'éviter la prise concomitante d'autres antipsychotiques.

L'allongement de l'intervalle QT par un antipsychotique peut être aggravé par l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui augmentent notablement cet intervalle. Il convient donc d'éviter la prise concomitante de ce type de médicaments (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Accidents vasculaires cérébraux : Lors d'essais cliniques avec randomisation et placebo menés dans une population sous antipsychotiques atypiques pour cause de démence, le risque d'effet indésirable vasculaire cérébral a été multiplié par trois environ. On ignore le mécanisme à l'origine de cette hausse du risque. On ne peut pas exclure la possibilité d'une augmentation du risque pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations. La prudence s'impose lors de l'utilisation de zuclopenthixol en présence de facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Appareil génito-urinaire

De rares cas de priapisme ont été signalés chez des patients sous antipsychotique, tel que le zuclopenthixol. Cet effet indésirable n'a pas semblé dose-dépendant, quel que soit l'agent psychotrope

utilisé, et n'était pas corrélé avec la durée du traitement.

Conduite et utilisation de machines

Risques professionnels et effets sédatifs : Le zuclopenthixol est connu pour entraîner une sédation. Pendant le traitement par CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXOL DEPOT, on doit avertir les patients de ne pas effectuer d'activités qui demandent une grande vigilance et une grande coordination (comme conduire une automobile ou faire fonctionner des machines) s'ils manifestent n'importe lequel de ces effets.

Dépendance, tolérance et risque d'abus

Le zuclopenthixol n'a pas été étudié systématiquement chez l'humain ou l'animal pour son potentiel de dépendance physique, de tolérance et/ou d'abus. L'arrêt brutal de l'administration CLOPIXOL peut entraîner des symptômes associés au retrait du médicament.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Personnes présentant un dysfonctionnement hépatique : Aucune étude n'a été menée sur l'emploi du zuclopenthixol chez les personnes présentant un dysfonctionnement hépatique. Cependant, comme le zuclopenthixol est largement métabolisé par le foie et principalement excrété dans la bile (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), on doit user de prudence au moment de déterminer la dose à administrer à une personne souffrant d'un tel dysfonctionnement.

Fonction rénale

Dysfonctionnement rénal : Aucune étude n'a été menée sur l'emploi du zuclopenthixol chez les personnes présentant un dysfonctionnement rénal. On doit donc user de prudence au moment de déterminer la dose à administrer à une personne souffrant d'un tel dysfonctionnement.

Fonction visuelle

Effets anticholinergiques : Bien que les effets anticholinergiques du zuclopenthixol soient de faible intensité, on doit éviter d'administrer ce dernier aux personnes qui souffrent ou qu'on soupçonne de souffrir de glaucome à angle fermé.

Réactions de photosensibilité : On a signalé des cas de réactions de photosensibilité, de rétinopathie pigmentaire ainsi que de dépôts cristalliniens et cornéens reliés à la prise de médicaments apparentés au zuclopenthixol. On n'a noté que de rares cas d'opacification cristallinienne consécutifs à l'emploi du zuclopenthixol.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Des études chez l'animal ont montré des effets toxiques sur la reproduction. L'administration de zuclopenthixol à des rats mâles et femelles a été associée à un léger retard d'accouplement. Lors d'une étude au cours de laquelle le zuclopenthixol a été administré dans la nourriture, une altération de la performance d'accouplement et une diminution du taux de conception ont été observées (voir [16](#)

Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

- **Fonction sexuelle**

En cas d'hyperprolactinémie, de galactorrhée, d'aménorrhée ou de dysfonctions sexuelles cliniquement significatives, une diminution de la dose (si possible) ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Surveillance et examens de laboratoire

La glycémie et le poids corporel doivent être notés au début du traitement et surveillés régulièrement par la suite.

Un bilan sanguin complet (hémogramme) est recommandé avant le début du traitement par le zuclopenthixol, puis **périodiquement** durant le traitement.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperprolactinémie : Les antipsychotiques entraînent une élévation du taux de prolactine; cet effet se maintient au cours d'un traitement de longue durée. Comme les expériences menées avec des cultures de tissus humains révèlent que le taux de prolactine influe sur environ le tiers des cancers du sein *in vitro*, on ne doit administrer du zuclopenthixol aux personnes souffrant ou ayant souffert d'un cancer du sein que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques qui lui sont associés. On doit également user de prudence lorsqu'on envisage d'administrer du zuclopenthixol à une personne présentant une tumeur hypophysaire. L'aménorrhée, la galactorrhée et la ménorragie sont des manifestations possibles associées à un taux de prolactine élevé (voir [8 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

L'administration à long terme de zuclopenthixol (durant deux ans, à raison de 30 mg/kg/jour) à des rats a produit une augmentation minime, mais significative, de l'incidence de carcinomes thyroïdiens parafolliculaires et, plus spécifiquement chez les femelles, de l'incidence d'adénocarcinomes mammaires et de l'incidence d'adénomes et de carcinomes langerhansiens. Il n'est pas rare que les inhibiteurs des récepteurs D₂, qui accroissent la sécrétion de prolactine, entraînent une élévation de l'incidence d'adénocarcinomes mammaires chez les rats. En outre, certains inhibiteurs des récepteurs D₂ augmentent l'incidence de tumeurs langerhansiennes chez ces mêmes animaux. Étant donné les différences physiologiques existant entre les rats et les humains quant à la sécrétion de prolactine, il est difficile de déterminer la pertinence clinique de ces résultats, mais il est admis qu'ils ne sont pas prédictifs d'un risque oncogène chez le patient.

Une hyperprolactinémie de longue date associée à un hypogonadisme peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse tant chez la femme que chez l'homme.

Hyperglycémie : Des cas d'acidocétose diabétique (ACD) ont été signalés en l'absence d'antécédents d'hyperglycémie. La glycémie et le poids corporel doivent être notés au début du traitement et surveillés régulièrement par la suite (voir [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

Lactose

Comme les comprimés de CLOPIXOL contiennent du monohydrate de lactose, Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose, problèmes héréditaires rares, ne doivent pas prendre CLOPIXOL en comprimés.

Système nerveux

Syndrome malin des neuroleptiques : : Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est caractérisé par une hyperthermie, par une hypertonus musculaire, par des troubles de l'état de conscience et par des signes d'instabilité du système nerveux autonome, dont l'instabilité de la tension artérielle, la tachycardie et les autres arythmies, et la diaphorèse. Le SMN peut également se traduire par une forte élévation du taux de créatine-phosphokinase, par une myoglobinurie et par une insuffisance rénale aiguë.

La prise en charge du SMN commande d'arrêter sans délai l'administration d'antipsychotiques, y compris le zuclopenthixol, d'exercer une étroite surveillance des symptômes et de traiter tout trouble médical associé au syndrome. Il n'existe pas de consensus quant à un traitement pharmacologique spécifique du SMN. Avant d'administrer un antipsychotique à un patient après son rétablissement d'un épisode de SMN, on doit évaluer soigneusement la situation, des cas de récidive de cette affection ayant déjà été signalés.

Personnes souffrant de la maladie de Parkinson : On doit user de prudence lorsqu'on administre du zuclopenthixol aux personnes présentant des symptômes parkinsoniens; en effet, les antagonistes de la dopamine, tels que le zuclopenthixol, peuvent aggraver la maladie.

Convulsions : On doit user de prudence lorsqu'on administre du zuclopenthixol aux personnes présentant des antécédents de troubles convulsifs, les antipsychotiques de cette classe abaissant le seuil de déclenchement des crises.

Dyskinésie tardive : La dyskinésie tardive est un syndrome neurologique potentiellement irréversible associé à l'utilisation d'antipsychotiques, dont le zuclopenthixol ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)). Elle est caractérisée par des mouvements répétitifs, involontaires et stéréotypés de la mâchoire, de la langue et, dans certains cas, des membres. Elle survient le plus souvent chez les patients gériatriques, mais elle peut se manifester à tout âge. On croit que le risque de dyskinésie tardive et la possibilité que cette dernière devienne irréversible s'accroissent en fonction de la durée du traitement et de l'augmentation de la dose cumulative de l'antipsychotique. Le syndrome peut toutefois survenir, bien que moins fréquemment, après l'administration d'une dose peu élevée de médicament pendant une période relativement courte. La dyskinésie tardive peut s'atténuer ou disparaître si on cesse d'administrer l'antipsychotique. Ce dernier peut cependant empêcher la manifestation des signes et symptômes de l'affection, et masquer l'existence du processus morbide sous-jacent.

Dès lors, le zuclopenthixol doit être prescrit d'une façon qui, vraisemblablement, réduira au minimum le risque de dyskinésie tardive. On doit administrer la dose efficace la plus faible possible durant le moins de temps possible, et interrompre le traitement dès qu'on le peut, ou encore si on n'obtient pas de réponse satisfaisante. Si des signes et symptômes de dyskinésie tardive apparaissent au cours d'un traitement par le zuclopenthixol, on doit envisager l'arrêt de ce traitement.

Réactions extrapyramidales : Des réactions extrapyramidales peuvent survenir, surtout au cours des premiers jours suivant l'injection et en début de traitement. De telles réactions peuvent aussi survenir après l'ingestion de comprimés, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas, une diminution de la posologie et/ou l'utilisation d'agents antiparkinsoniens peuvent maîtriser ces réactions de manière satisfaisante. L'usage prophylactique systématique d'antiparkinsoniens n'est pas recommandé. Les antiparkinsoniens n'atténuent pas la dyskinésie tardive et pourraient même l'aggraver. Il est recommandé de réduire la dose de zuclopenthixol ou, si possible, de mettre fin au

traitement par le zuclopenthixol. Si l'acathisie persiste, une benzodiazépine ou le propranolol pourrait s'avérer utile.

Dysphagie : Une dysphagie peut découler des symptômes extrapyramidaux, d'une sialorrhée, d'un effet de sédation et d'un syndrome malin des neuroleptiques, et peut entraîner des complications mortelles telles que la pneumonie par aspiration et la suffocation. CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie d'aspiration (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#)).

Système sanguin

Des cas de thrombocytopénie, de neutropénie, de leucopénie, de granulocytopenie et d'agranulocytose ont été rapportés sous antipsychotique, y compris avec le décanoate de zuclopenthixol. Un bilan sanguin complet (hémogramme) est donc recommandé avant le début du traitement par le zuclopenthixol, puis **périodiquement** durant le traitement (voir [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

Thromboembolie veineuse : Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés sous antipsychotique. On doit repérer tous les facteurs de risque de TEV possibles avant et durant le traitement par CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT, et prendre toutes les précautions nécessaires.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

L'innocuité du zuclopenthixol pendant la grossesse n'a pas été établie. Le zuclopenthixol ne s'est pas révélé tératogène chez les rats ni chez les lapins; cependant, dans le premier cas, on a observé une augmentation du nombre de morts fœtales, de même qu'une diminution de la durée de survie et un retard de croissance des ratons. Il est difficile de déterminer la pertinence clinique de ces observations. De plus, il a été démontré que le zuclopenthixol traversait la barrière placentaire chez les souris (voir [16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Les nouveau-nés exposés à un antipsychotique (y compris le zuclopenthixol) durant le troisième trimestre de grossesse sont à risque de symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. Ces complications varient en sévérité : dans certains cas, les symptômes disparaissent spontanément alors que, dans d'autres cas, des soins intensifs s'imposent et l'hospitalisation doit se prolonger.

On ne doit pas administrer de zuclopenthixol au cours de la grossesse, sauf si les bienfaits possibles du traitement pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2. Allaitement

Le zuclopenthixol est excrété dans le lait maternel, et le rapport moyen « concentration dans le lait/concentration dans le sérum » s'établit à environ 0,3. L'innocuité du zuclopenthixol au cours de la période d'allaitement n'a pas été établie.

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du zuclopenthixol dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1.1 Pédiatrie](#)).

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du zuclopenthixol chez les personnes âgées souffrant de schizophrénie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique dans le cadre d'essais cliniques. On doit donc se montrer prudent au moment de choisir la dose à administrer à une personne âgée, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctionnements hépatiques, rénaux et cardiaques dans cette population (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Patients gériatriques atteints de démence

Mortalité globale : Une méta-analyse de 13 essais cliniques comparatifs a révélé que les patients gériatriques atteints de démence sous antipsychotique atypique étaient plus à risque de mortalité que les patients sous placebo. Des études d'observation semblent indiquer que le traitement par un antipsychotique traditionnel, tout comme le traitement par un antipsychotique atypique, peut accroître la mortalité. On ignore dans quelle mesure l'excédent de mortalité enregistré dans les études d'observation est attribuable aux antipsychotiques en tant que tels ou à certaines caractéristiques des patients. CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT ne sont pas indiqués pour le traitement des patients gériatriques atteints de démence.

Effets vasculaires cérébraux indésirables, y compris l'accident vasculaire cérébral chez les patients gériatriques souffrant de démence : Dans le cadre d'essais cliniques, certains antipsychotiques atypiques ont été associés à un risque accru d'accident vasculaire cérébral chez les sujets atteints de démence. On ignore le mécanisme qui sous-tend l'augmentation de ce risque. Nous n'avons pas suffisamment de données pour savoir si le zuclopenthixol est associé à un risque accru d'événement vasculaire cérébral, mais l'accroissement du risque ne peut pas être exclu. Le zuclopenthixol n'est pas indiqué chez les patients gériatriques atteints de démence.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés le plus souvent étaient la somnolence, les troubles extrapyramidaux et la sécheresse buccale, lesquels sont classés comme très fréquents (fréquence > 10 %). L'insomnie, les tremblements, les étourdissements, la fatigue, les céphalées, les palpitations, la constipation et l'augmentation de la salivation sont classés comme fréquents (fréquence ≥ 1 % et < 10 %).

Les réactions les plus sévères qui ont été rapportées sont les convulsions, classées comme peu fréquentes (fréquence ≥ 0,1 % et < 1 %), l'allongement de l'intervalle QT, considéré comme rare (fréquence ≥ 0,01 % et < 0,1 %) et le SMN, considéré comme très rare (fréquence < 0,01 %).

Les patients doivent être informés du risque de constipation sévère sous zuclopenthixol et de la nécessité de consulter un médecin s'ils deviennent constipés ou si leur constipation s'aggrave, car ils

pourraient avoir besoin de laxatifs.

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité des effets indésirables, qui sont plus prononcées en début de traitement, diminuent avec la poursuite du traitement.

8.2. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

On a recensé les effets indésirables survenus dans le cadre d'essais cliniques européens et canadiens, comparatifs ou non, auxquels participaient 1922 patients qui ont été traités à l'aide de CLOPIXOL (chlorhydrate de zuclopenthixol), de CLOPIXOL ACUPHASE (acétate de zuclopenthixol) ou de CLOPIXOL DEPOT (décanoate de zuclopenthixol).

Tableau 4 Effets indésirables survenus pendant le traitement avec CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT, dont la fréquence était supérieure à 1 %, selon les données combinées des essais cliniques européens et canadiens

Classification par système et organe / Terme privilégié	CLOPIXOL (n = 523) (%)	CLOPIXOL ACUPHASE (n = 588) (%)	CLOPIXOL DEPOT (n = 811) (%)
Organisme entier			
Asthénie/Fatigue	79 (15,1)	46 (7,8) ^b	111 (13,7) ^b
Malaise	12 (2,3)	-	-
Douleur	9 (1,7)	-	-
Pâleur	6 (1,1)	-	-
Syncope	6 (1,2)	-	5 (0,6)
Effets psychiatriques			
Somnolence/assoupissement	169 (32,3) ^b	95 (16,2) ^{bc}	159 (19,6) ^b
Anxiété/Nervosité	88 (16,9)	24 (4,1)	70 (8,6)
Insomnie	85 (16,2)	27 (4,6) ^b	84 (10,4) ^b
Agitation	52 (9,9)	7 (1,2) ^b	11 (1,4)
Dépression	41 (7,8)	18 (3,1)	59 (7,3)
Troubles de la concentration	40 (7,6)	15 (2,6)	32 (3,9) ^b
Anorexie	20 (3,8)	-	12 (1,5)
Hallucination	18 (3,4)	-	-
Apathie	17 (3,2)	14 (2,4)	7 (0,9)

Classification par système et organe / Terme privilégié	CLOPIXOL (n = 523) (%)	CLOPIXOL ACUPHASE (n = 588) (%)	CLOPIXOL DEPOT (n = 811) (%)
Confusion	14 (2,7)	1 (0,2)	3 (0,4)
Amnésie	13 (2,5)	12 (2,0)	13 (1,6)
Rêves inhabituels	12 (2,3)	12 (2,0)	12 (1,5)
Augmentation de l'appétit	5 (1,0)	1 (0,2)	18 (2,2)
Effets neurologiques			
Hypertonie	98 (18,7)	150 (25,5)	37 (4,6)
Tremblements	98 (18,7)	122 (20,7) ^b	68 (8,4)
Hyperkinésie (acathisie)	71 (13,6) ^b	94 (16,0) ^b	107 (13,2)
Troubles extrapyramidaux	68 (13,0)	3 (0,5)	97 (12,0)
Étourdissements	59 (11,3)	121 (20,6)	55 (6,8) ^b
Hypokinésie	39 (7,4) ^b	122 (20,7) ^b	82 (10,1)
Vertige	27 (5,2)	6 (1,0)	16 (2,0)
Céphalées	26 (5,0)	8 (1,4)	43 (5,3) ^b
Dystonie	25 (4,8)	83 (14,1)	56 (6,9)
Dyskinésie tardive	15 (2,9)	1 (0,2)	7 (0,9)
Anomalies de la démarche	11 (2,1)	-	6 (0,7)
Troubles neurologiques non spécifiés	9 (1,7)	-	1 (0,1)
Paresthésie	6 (1,1)	18 (3,1)	15 (1,8)
Dyskinésie	-	1 (0,2)	10 (1,2)
Appareil gastro-intestinal			
Sécheresse buccale	79 (15,1)	148 (25,2)	106 (13,1) ^b
Constipation	41 (7,8)	4 (0,7) ^b	51 (6,3) ^b
Augmentation de la salivation	40 (7,6)	58 (9,9)	52 (6,4)
Vomissements	17 (3,2)	6 (1,0)	17 (2,1)
Troubles gastro-intestinaux non spécifiés	15 (2,9)	1 (0,2)	10 (1,2)
Nausées	10 (1,9)	4 (0,7)	11 (1,4)

Classification par système et organe / Terme privilégié	CLOPIXOL (n = 523) (%)	CLOPIXOL ACUPHASE (n = 588) (%)	CLOPIXOL DEPOT (n = 811) (%)
Diarrhée	4 (0,8)	4 (0,7)	9 (1,1)
Dyspepsie	-	-	10 (1,2)
Appareil cardiovasculaire			
Tachycardie	19 (3,6)	58 (9,9)	21 (2,6)
Hypotension orthostatique	13 (2,5)	2 (0,2)	-
Hypotension artérielle	9 (1,7)	-	-
Palpitation	7 (1,3)	-	15 (1,8)
Appareil locomoteur			
Myalgie	-	-	10 (1,2)
Peau et annexes			
Augmentation de la transpiration	16 (3,0)	7 (1,2)	47 (5,8) ^b
Prurit	-	1 (0,2)	17 (2,1)
Séborrhée	8 (1,5)	-	2 (0,2)
Affections cutanées	7 (1,3)	-	-
Métabolisme et nutrition			
Gain pondéral	20 (3,8)	-	17 (2,1)
Perte pondérale	17 (3,2)	-	14 (1,7)
Soif	5 (1,0)	-	17 (2,1) ^b
Vision			
Anomalies de l'accommodation	29 (5,5)	65 (11,0)	33 (4,1)
Anomalies de la vision	19 (3,6)	-	17 (2,1) ^b
Appareil urinaire			
Troubles de la miction	16 (3,0)	3 (0,5)	26 (3,2)
Appareil reproducteur			
Diminution de la libido	17 (3,2)	1 (0,2)	11 (1,4)
Troubles menstruels	5 (2,2)	-	12 (4,3) ^b
Défaillance éjaculatoire	1 (0,4)	1 (0,3)	8 (1,8) ^b

Classification par système et organe / Terme privilégié	CLOPIXOL (n = 523) (%)	CLOPIXOL ACUPHASE (n = 588) (%)	CLOPIXOL DEPOT (n = 811) (%)
Anorgasmie féminine	1 (0,4)	-	3 (1,1)

- a On ne peut faire de comparaison directe entre les préparations quant à l'incidence des effets indésirables, les résultats obtenus pour chaque préparation provenant d'essais cliniques distincts. La durée des essais variait notablement selon la préparation (de 2 à 12 semaines pour CLOPIXOL en comprimés, de 3 à 9 jours pour CLOPIXOL ACUPHASE et de 4 à 52 semaines pour CLOPIXOL DEPOT).
- b L'incidence de cet effet dans le cadre des essais canadiens était d'au moins 10 points de pourcentage supérieure à l'incidence combinée pour les essais européens et canadiens.
- c Dans de nombreux essais européens sur CLOPIXOL ACUPHASE, on ne considérait pas la somnolence comme un effet indésirable, la sédatrice étant vue comme un effet thérapeutique. Par conséquent, on estime que l'incidence de la somnolence consignée au tableau pour CLOPIXOL ACUPHASE est inférieure à l'incidence réelle de la somnolence.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables survenus dans le cadre des essais cliniques à une fréquence de 1 % ou moins sont, globalement pour les trois préparations, les suivants :

Troubles hématologiques et lymphatiques : purpura

Troubles cardiaques : hypotension

Troubles otiques et labyrinthiques : hyperacousie, acouphène

Troubles oculaires : conjonctivite

Troubles digestifs : douleurs abdominales, dysphagie, ulcère gastrique, glossite, météorisme, maux de dents

Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration : réactions au point d'injection, douleurs thoraciques, douleurs précordiales, fièvre, bouffées de chaleur

Troubles du système immunitaire : réaction allergique

Troubles du système nerveux : dyskinésie aiguë, ataxie, convulsions, hyperréflexie, hypotonie, migraine, crise oculogyre, trouble de l'élocution, mydriase, lipothymie

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthrite, dorsalgie

Troubles psychiatriques : pharmacodépendance, excitabilité, irritabilité, accroissement de la libido, mélancolie, rêves morbides

Troubles rénaux et urinaires :	polyurie, incontinence urinaire, infection urinaire, rétention urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	troubles de l'érection, galactorrhée, gynécomastie, sécheresse vaginale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	dyspnée, congestion nasale, pharyngite, rhinite
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	dermatite, réactions de photosensibilité, anomalies de la pigmentation, éruptions cutanées, éruptions cutanées érythémateuses, éruptions cutanées psoriasiformes

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables qui ne sont pas énumérés ci-dessus mais qui ont été signalés depuis la commercialisation de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT sont indiqués ci-après.

Troubles hématologiques et lymphatiques

Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose

Troubles cardiaques

On a signalé, comme avec d'autres médicaments de la classe des antipsychotiques, de rares cas d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmies ventriculaires, de fibrillation ventriculaire, de tachycardie ventriculaire, de torsades de pointes et de mort subite inexpliquée pendant un traitement par le zuclopenthixol.

Troubles endocriniens

Hyperprolactinémie

Troubles digestifs

Flatulence

Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration

Hypothermie. Un œdème périphérique a été signalé à quelques reprises.

Troubles hépato-biliaires

Hépatite cholestatique, ictere

Des anomalies de la fonction hépatique, en particulier l'hyperbilirubinémie, ont été signalées chez quelques patients. Une élévation transitoire des taux d'ALT et d'ALP peut aussi survenir.

Troubles immunitaires

Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hyperglycémie, intolérance au glucose, hyperlipidémie, diminution de l'appétit

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Hypertonie musculaire, trismus, torticolis

Troubles du système nerveux

Parkinsonisme, syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Grossesse, puerpéralité et affections périnatales

Syndrome de sevrage néonatal

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Priapisme

Troubles vasculaires

Thromboembolie veineuse

9. Interactions médicamenteuses

9.1. Interactions médicamenteuses graves

- CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT sont contre-indiqués en cas d'intoxication par les barbituriques, les opiacés ou l'alcool (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- L'allongement de l'intervalle QT pourrait résulter d'une interaction entre CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXOL DEPOT et d'autres médicaments, incluant les antipsychotiques, les antiarythmiques de classe Ia et III, certains macrolides, certaines quinolones (antibiotiques), le lithium et les inhibiteurs de la CYP2D6. L'administration concomitante de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE ou de CLOPIXOL DEPOT et de ces médicaments commande la prudence (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Le zuclopenthixol accroît l'effet de sédation causé par l'alcool, de même que les effets des barbituriques et des autres dépresseurs du SNC. On ne doit pas l'administrer en concomitance avec de fortes doses d'un hypnotique, pour éviter tout effet synergique.

On ne doit pas administrer le zuclopenthixol en concomitance avec des agonistes des récepteurs adrénériques ou des composés dont le mode d'action est similaire, car il peut, tout comme les autres antipsychotiques, inhibier l'effet antihypertensif de ces substances.

Il existe un phénomène d'inhibition métabolique réciproque entre de nombreux antipsychotiques et antidépresseurs tricycliques.

L'administration de métoclopramide en concomitance avec le zuclopenthixol augmente le risque de symptômes extrapyramidaux.

Le zuclopenthixol peut antagoniser les effets de la lévodopa et ceux des agonistes de la dopamine.

L'usage prophylactique systématique d'antiparkinsoniens n'est pas recommandé. Les antiparkinsoniens n'atténuent pas la dyskinésie tardive et pourraient même l'aggraver. Il est recommandé de réduire la dose de zuclopenthixol ou, si possible, de mettre fin au traitement par le zuclopenthixol. Si l'acathisie

persiste, une benzodiazépine ou le propranolol pourraient s'avérer utiles.

Comme le zuclopenthixol est en partie métabolisé par la CYP2D6, l'usage concomitant de médicaments qui inhibent cette enzyme peut entraîner une clairance moindre du zuclopenthixol.

Les antipsychotiques retard à action prolongée (tels que CLOPIXOL DEPOT) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments connus pour leur effet myélosupresseur, car ces antipsychotiques ne peuvent pas, si besoin est, être éliminés rapidement de l'organisme.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT par un antipsychotique peut être aggravé par l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui augmentent notablement cet intervalle. Il convient donc d'éviter la prise concomitante de ce type de médicaments. Les classes visées sont :

- les antiarythmiques des classes Ia et III (p. ex., quinidine, amiodarone, sotalol);
- certains antipsychotiques (p. ex., thioridazine);
- certains macrolides (p. ex., érythromycine); et
- certaines quinolones (p. ex., moxifloxacine).

Cette liste n'est pas exhaustive; certains autres médicaments qui allongent considérablement l'intervalle QT (p. ex., le lithium) doivent être évités.

On doit user de prudence lors de l'utilisation de médicaments qui perturbent les électrolytes, tels que les diurétiques thiazidiques (hypokaliémie), et ceux qui augmentent la concentration plasmatique du zuclopenthixol, car leur emploi peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies malignes.

9.3. Interactions médicament-comportement

L'interaction de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT avec divers facteurs de risque comportementaux (p. ex., tabagisme, consommation de cannabis) n'a pas été étudiée.

9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (médicaments qui sont identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Alcool	Inconnue	Augmentation de l'effet sédatif de l'alcool	L'alcool doit être évité.

Barbituriques et autres dépresseurs du SNC	Inconnue	Potentialisation des effets des barbituriques et des autres dépresseurs du système nerveux central	CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT ne doivent pas être administrés avec de fortes doses d'hypnotiques.
Antagonistes des récepteurs adrénergiques et autres médicaments dotés d'un mode d'action similaire	Inconnue	Annulation ou diminution de l'effet antihypertensif de ces médicaments	CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT ne doivent pas être administrés en concomitance.
Antipsychotiques et antidépresseurs tricycliques (ATC)	Inconnue	Inhibition du métabolisme de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT et/ou de l'autre antipsychotique/ATC qui interagit	La prudence s'impose.
Métoclopramide	Inconnue	Risque accru de symptômes extrapyramidaux	La prudence s'impose.
Lévodopa et agonistes dopaminergiques	Inconnue	Diminution de l'effet de la lévodopa et de l'agoniste dopaminergique	La prudence s'impose.
Inhibiteurs de la CYP2D6	Inconnue	- Diminution de la clairance du zuclopentixol - Risque accru d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie maligne	La prudence s'impose.

Médicaments myélosupresseurs	Inconnue	Augmentation de l'effet myélosupresseur	Les antipsychotiques retard à action prolongée (tels que CLOPIXOL DEPOT) doivent être utilisés avec prudence, lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments connus pour leur effet myélosupresseur, car ces antipsychotiques ne peuvent pas, si besoin est, être éliminés rapidement de l'organisme.
-Antiarythmiques de classe I et III (p. ex., quinidine, amiodarone, sotalol) -Certains antipsychotiques (p. ex., thioridazine) -Certains macrolides (p. ex., érythromycine) -Certaines quinolones (p. ex., moxifloxacine) - Lithium	Inconnue	Exacerbation de l'allongement de l'intervalle Q-T en raison d'un effet additif	L'administration concomitante avec CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT doit être évitée.
Diurétiques thiazidiques	Inconnue	Risque accru d'allongement de l'intervalle Q-T et d'arythmie maligne en raison d'une perturbation des électrolytes (hypokaliémie)	L'administration concomitante commande la prudence.

9.5. Interactions médicament-aliment

CLOPIXOL peut se prendre avec ou sans nourriture.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

Le zuclopenthixol, un dérivé du thioxanthène, possède une affinité marquée pour les récepteurs dopaminergiques D1 et D2. Il présente également une grande affinité pour les récepteurs a1-adrénergiques et pour les récepteurs 5-HT2. Il exerce une activité inhibitrice plus faible à l'égard des récepteurs H1 à l'histamine, et plus faible encore quant aux récepteurs cholinergiques muscariniques et aux récepteurs a2-adrénergiques.

10.2. Pharmacodynamie

Le zuclopenthixol est un neuroleptique puissant, comme l'ont démontré toutes les études du comportement visant à évaluer l'action des neuroleptiques (blockage des récepteurs dopaminergiques), c.-à-d. les études sur l'antagonisme des comportements stéréotypés provoqués par des agonistes de la dopamine chez les rongeurs (le méthylphénidate, l'amphétamine, l'apomorphine), les études sur les effets antiémétiques et antistéréotypés chez les chiens, sur l'antagonisme de l'hyperactivité provoquée par le 6,7-ADTN chez les rongeurs, sur l'antagonisme des comportements d'encerclement produits par les agonistes de la dopamine chez les rats ayant subi une lésion unilatérale par la 6-OHDA (hydroxydopamine), ainsi que sur la catalepsie et l'inhibition d'un comportement d'évitement conditionné. L'effet pharmacologique marqué du zuclopenthixol ressemble à celui de la perphénazine et de l'halopéridol à de nombreux égards. On peut établir une corrélation entre la puissance des neuroleptiques individuels *in vivo* chez les modèles expérimentaux, l'affinité pour les sites de liaison dopaminergiques D2 *in vitro* et les doses moyennes quotidiennes d'antipsychotiques administrés par voie orale.

Comme c'est le cas pour la plupart des neuroleptiques, le zuclopenthixol possède des propriétés a1-adrénolytiques. On affirme que le blocage des récepteurs a1-adrénergiques périphériques serait responsable des effets indésirables touchant le système cardiovasculaire comme l'hypotension orthostatique et la tachycardie. Le chlorprothixène est environ deux fois plus puissant que le zuclopenthixol. Le pouvoir antihistaminique du zuclopenthixol est du même ordre de grandeur que celui de la diphenhydramine, et le zuclopenthixol peut donc diminuer la réaction entre l'alcool et le disulfirame. L'activité anticholinergique est très faible. L'activité sédatrice du zuclopenthixol se manifeste par l'inhibition de l'activité locomotrice, l'inhibition de la réaction d'éveil provoquée électriquement et observable à l'EEG et l'augmentation de la durée du sommeil provoqué par l'alcool et les barbituriques. Comme la plupart des autres neuroleptiques, le zuclopenthixol augmente le taux de prolactine sérique.

10.3. Pharmacocinétique

Aux doses étudiées, la pharmacocinétique du zuclopenthixol semble linéaire. Il existe une corrélation étroite entre, d'une part, la dose administrée et, d'autre part, la concentration sérique à l'état d'équilibre ainsi que la surface sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps.

CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT

CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT sont des préparations de zuclopenthixol à action prolongée où le zuclopenthixol a été estérifié à l'aide d'acide acétique, dans le premier cas, et d'acide décanoïque, dans le deuxième cas. L'estérification permet d'obtenir une substance plus lipophile que l'on dissout par la suite dans des triglycérides à chaînes moyennes; après leur injection par voie intramusculaire, les esters diffusent lentement dans les liquides organiques, où ils sont rapidement hydrolysés, ce qui

entraîne la libération du principe actif, le zuclopenthixol. Ce dernier est ensuite distribué, métabolisé et excrété tel que décrit précédemment.

Tableau 6 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de CLOPIXOL

	C _{max}	T _{max}	t _½ (h)	ASC _{0-∞}	CL	Vd
Dose unique, moyenne	Inconnue	4 heures	20 heures	Inconnue	0,9 L/min	20 L/kg

Tableau 7 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de CLOPIXOL DEPOT

	C _{max}	T _{max}	t _½ (h)	ASC _{0-∞}	CL	Vd
Dose unique, moyenne	Inconnue	3 à 7 jours	19 jours	Inconnue	0,9 L/min	20 L/kg

Table 8 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de CLOPIXOL ACUPHASE

	C _{max}	T _{max}	t _½ (h)	ASC _{0-∞}	CL	Vd
Dose unique, moyenne	41 ng/mL (dose de 100 mg)	24 à 48 heures	Inconnue	Inconnue	0,9 L/min	20 L/kg

Absorption

CLOPIXOL

La concentration sérique maximale de zuclopenthixol est atteinte environ 4 heures (écart : de 2 à 12 heures) après l'administration. La biodisponibilité de la forme orale est d'environ 44 %. La concentration sérique moyenne de zuclopenthixol à l'état d'équilibre correspondant à une dose quotidienne de 20 mg de chlorhydrate de zuclopenthixol s'établit à environ 13 ng/mL (33 nmol/L).

CLOPIXOL ACUPHASE

Le zuclopenthixol atteint généralement sa concentration sérique maximale de 24 à 48 heures après l'injection intramusculaire; par la suite, sa concentration diminue graduellement. La concentration sérique maximale moyenne de zuclopenthixol correspondant à une dose de 100 mg d'acétate de zuclopenthixol administrée par voie intramusculaire est de 41 ng/mL (102 nmol/L). Trois jours après l'injection, la concentration sérique équivaut environ au tiers de sa valeur maximale.

CLOPIXOL DEPOT

La concentration sérique de zuclopenthixol atteint son maximum de 3 à 7 jours après l'injection intramusculaire. La courbe de la concentration sérique en fonction du temps décline ensuite de façon exponentielle, et la demi-vie est de 19 jours, ce qui reflète la vitesse de libération du principe actif. Le décanoate de zuclopenthixol, lorsqu'on l'administre à raison de 200 mg toutes les 2 semaines, donne lieu, en moyenne, à une concentration sérique de zuclopenthixol à l'état d'équilibre d'environ 10 ng/mL (25 nmol/L), lorsqu'elle est mesurée tout juste avant l'injection suivante.

Distribution

Le volume de distribution apparent est de 20 L/kg. La fixation aux protéines plasmatiques s'établit à environ 98 %.

Métabolisme

Le métabolisme du zuclopenthixol s'effectue principalement par sulfoxydation, par N-désalkylation de chaîne latérale et par glucurononoconjugaison. Les métabolites produits n'exercent aucune action pharmacologique.

Élimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 20 heures (écart : de 12 à 28 heures). Le zuclopenthixol est principalement excrété dans les selles; environ 10 % du médicament est excrété dans l'urine. En outre, environ 0,1 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La clairance corporelle totale du médicament est d'environ 0,9 L/min.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Patients gériatriques**

L'utilisation de l'acétate de zuclopenthixol chez les patients gériatriques n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique. Cependant, les études sur le dichlorhydrate de zuclopenthixol et le décanoate de zuclopenthixol n'ont objectivé aucune différence pharmacocinétique dans ce groupe de patients.

- **Insuffisance hépatique**

Données non disponibles.

- **Insuffisance rénale**

Si l'on en juge par les caractéristiques susmentionnées de l'élimination du produit, il est logique de supposer que la fonction rénale n'exerce probablement pas beaucoup d'influence sur les taux sériques de la molécule mère.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

CLOPIXOL doit être conservé à une température se situant entre 15 °C et 25 °C. Toute substance périmée doit être mise au rebut conformément aux règlements locaux.

CLOPIXOL ACUPHASE est offert en ampoules unidose qui doivent être conservées à une température se situant entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière. Jeter toute portion inutilisée.

CLOPIXOL DEPOT est offert en ampoules unidose qui doivent être conservées à une température se situant entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière. Jeter toute portion inutilisée.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

CLOPIXOL

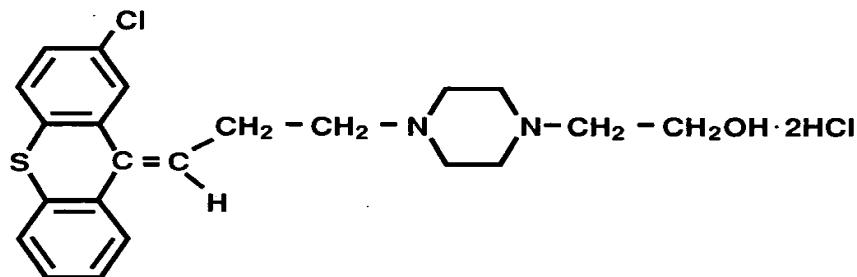
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : comprimés de zuclopenthixol

Nom chimique : dichlorhydrate de cis(Z)-2-chloro-9-(3-(4-(2-hydroxyéthyl-1-pipérazinyl)-propylidène)-thioxanthène

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₂₅CIN₂OS • 2HCl
473,91

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de zuclopenthixol se présente sous la forme d'une poudre granuleuse de couleur blanc cassé qui dégage une légère odeur et dont le goût est amer. Son point de fusion se situe aux environs de 250 °C. Il est très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 %, légèrement soluble dans le chloroforme et très légèrement soluble dans l'éther.

Norme pharmaceutique : Norme de Lundbeck

CLOPIXOL ACUPHASE

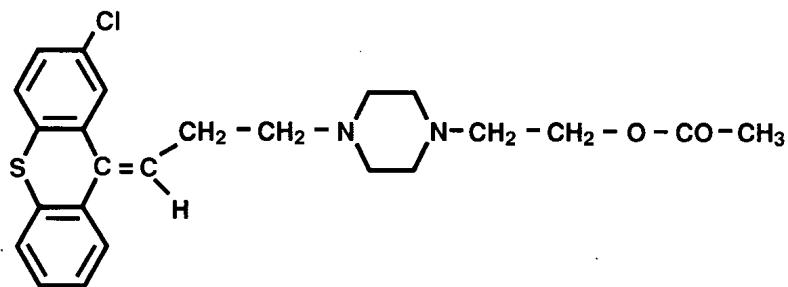
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : injection d'acétate de zuclopenthixol

Nom chimique : acétate de cis(Z)-2-(4-(3-(2-chlorothioxanthénylidène)-9)-propyl)pipérazinyl-(1)éthanol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₂₇CIN₂O₂S
443,04

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate de zuclopentixol se présente sous la forme d'une huile jaunâtre et visqueuse qui dégage une légère odeur. Il peut cristalliser, et son point de fusion se situe aux environs de 50 °C. Il n'est que très légèrement soluble dans l'eau, mais très soluble dans l'éthanol à 96 %, dans l'éther et dans le dichlorométhane.

Norme pharmaceutique : Norme de Lundbeck

CLOPIXOL DEPOT

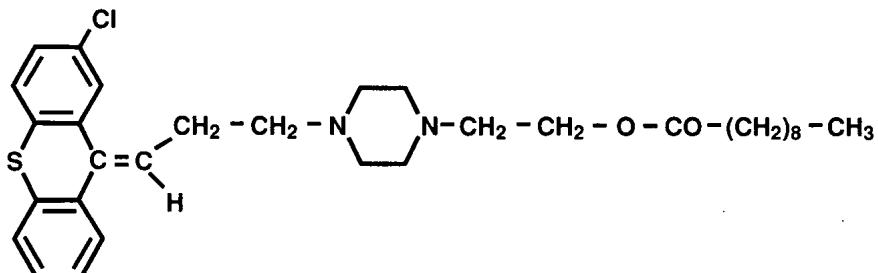
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : injection de décanoate de zuclopentixol

Nom chimique : décanoate de cis(Z)-2-chloro-9-(3-(4-(2-hydroxyéthyl-1-pipérazinyl)propylidène)-thioxanthène

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₂H₄₃ClN₂O₂S
555,27

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le décanoate de zuclopentixol se présente sous la forme d'une huile jaunâtre et visqueuse qui dégage une légère odeur. Il peut cristalliser, et son point de fusion se situe aux environs de 30 °C. Il n'est que très légèrement soluble dans l'eau, mais très soluble dans l'éthanol à 96 %, dans l'éther et dans le chloroforme.

Norme pharmaceutique : Norme de Lundbeck

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Les données cliniques ayant servi à appuyer l'autorisation initiale de l'indication ne sont pas disponibles.

15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

CLOPIXOL (chlorhydrate de zuclopenthixol) : Le zuclopenthixol possède une faible toxicité aiguë qui se traduit par une DL50 de 539 à 653 mg/kg chez la souris après l'administration par voie orale et de 85 à 91 mg/kg après l'administration intraveineuse. On a également obtenu des valeurs de 320 à 386 mg/kg chez le rat, après l'administration par voie orale, et supérieures à 800 mg/kg après l'administration intramusculaire. Les animaux étaient alors dans un état de sédation marquée, et on a observé des épisodes convulsifs avant la mort. L'examen histologique n'a révélé aucune anomalie.

CLOPIXOL ACUPHASE (acétate de zuclopenthixol) : Chez la souris et le rat, la DL50 était supérieure à 402 mg/kg après une injection intramusculaire. De plus, on a rapporté la présence de signes cliniques et de la mortalité jusqu'à 7 jours après l'administration du médicament. On a également observé, une heure après l'administration, une sédation marquée qui a duré plusieurs jours. Pendant cette période, les animaux n'ont ni bu ni mangé; ils sont morts d'inanition et de déshydratation. L'examen histologique n'a révélé aucune anomalie.

CLOPIXOL DEPOT (décanoate de zuclopenthixol) : Chez la souris et le rat, la DL50 était supérieure à 1600 mg/kg après une injection intramusculaire. De plus, on a rapporté la présence de signes cliniques et de la mortalité jusqu'à 7 jours après l'administration du médicament. On a également observé une sédation qui ne s'est manifestée que 24 heures après l'administration du médicament. Les animaux pouvaient manger et boire, et les taux de mortalité due au décanoate étaient donc inférieurs pendant les 7 jours suivant l'administration du médicament, bien que les doses administrées aient été beaucoup plus élevées comparativement à celles de l'acétate de zuclopenthixol. L'examen histologique n'a révélé aucune anomalie.

Toxicité à long terme

CLOPIXOL (chlorhydrate de zuclopenthixol) : Dans le cadre d'études de toxicité à long terme d'une durée de 6 mois chez le rat et le chien, seules les doses les plus élevées de zuclopenthixol administrées par voie orale (30 mg/kg/jour) ont provoqué de faibles réactions toxiques non spécifiques. On n'a observé aucun changement significatif sur les plans histopathologique, biochimique ou hématologique, de sorte que l'usage thérapeutique du zuclopenthixol ne soulève aucune inquiétude.

Chez le rat, le seul effet observé associé au traitement fut l'inhibition du gain pondéral. Chez le chien, les doses élevées ont entraîné une altération de l'état général à cause de la sédation qu'elles provoquaient, une légère hypotrophie des organes du tractus génital (diminution du poids des ovaires, de l'utérus, des testicules et de la prostate), une très légère augmentation du nombre de grains de

lipofuscine dans les cellules hépatiques et une opacité de la partie postérieure du cristallin. Toutefois, étant donné qu'aucun cas d'opacité du cristallin n'a été rapporté au cours des nombreuses années d'utilisation du mélange d'isomères de clopenthixol en Europe, ce qui n'est pas le cas avec certaines phénothiazines, on considère que cette donnée n'est pas pertinente sur le plan clinique.

CLOPIXOL ACUPHASE (acétate de zuclopenthixol) : Des études d'une durée de quatre semaines ont été réalisées sur la toxicité de l'acétate de zuclopenthixol dans l'huile chez le rat et le chien. Les rats recevaient 5, 15 ou 30 mg/kg tous les trois jours et les chiens 5 ou 25 mg/kg tous les trois jours. Ces études n'ont révélé aucun changement grave pouvant être imputé à l'acétate de zuclopenthixol.

CLOPIXOL DEPOT (décanoate de zuclopenthixol) : Des études d'une durée de six mois ont été réalisées sur la toxicité du décanoate de zuclopenthixol dans l'huile chez le rat et le chien. Les rats recevaient 10, 35 ou 120 mg/kg chaque semaine et les chiens 10, 30 ou 100 mg/kg chaque semaine. Ces études n'ont révélé aucun changement grave pouvant être imputé au décanoate de zuclopenthixol. On a observé une légère sédation proportionnelle à la dose, mais cet effet a graduellement disparu alors que le traitement était poursuivi.

Génotoxicité :

On a évalué le pouvoir mutagène du chlorhydrate de zuclopenthixol à l'aide du test d'Ames en utilisant 5 souches différentes de la bactérie *Salmonella typhimurium*, avec et sans fraction microsomique de foie de rat. La plus forte dose évaluée a eu un effet antibactérien, mais on n'a observé aucun effet mutagène avec les concentrations et les souches soumises à l'épreuve.

Des études supplémentaires (épreuve sur les lymphocytes humains et le test du micronoyau de souris) portant sur le chlorhydrate de zuclopenthixol ont donné des résultats négatifs. Puisque les résultats de ces épreuves étaient négatifs et que la structure moléculaire du zuclopenthixol n'est pas apparentée à celle d'aucune autre molécule ayant un pouvoir mutagène connu, on peut conclure que le zuclopenthixol n'a pas de pouvoir mutagène.

Cancérogénicité :

Les rats mâles et femelles (250 animaux de chaque sexe) de la souche Wistar ont été répartis en cinq groupes de 50 mâles et de 50 femelles chacun. Les animaux ont reçu du chlorhydrate de zuclopenthixol à raison de 2, 10 ou 30 mg/kg/jour dans leur nourriture pendant deux ans. Deux groupes témoins ont reçu une nourriture sans chlorhydrate de zuclopenthixol. On n'a observé aucun effet sur l'incidence des tumeurs ou sur le nombre d'animaux atteints de tumeurs bénignes ou malignes après l'administration de chlorhydrate de zuclopenthixol. Lors de l'examen microscopique des éléments non tumoraux, les organes ne montraient aucun signe de toxicité significative.

Toxicité pour la reproduction et le développement :

CLOPIXOL (chlorhydrate de zuclopenthixol) : On a administré des doses de 0, 1, 5, 15 et 30 mg/kg/jour per os de chlorhydrate de zuclopenthixol à des rates en gestation du 6^e au 15^e jour de gestation. Aucun effet important n'a été observé et, sur la foi des données d'études de toxicité sur la reproduction, l'utilisation du zuclopenthixol chez les femmes en âge de procréer ne soulève aucune inquiétude particulière. L'examen du squelette n'a révélé qu'un faible retard de l'ossification du crâne dans le groupe témoin ainsi que dans les groupes ayant reçu 1 et 30 mg/kg/jour. Toutefois, on n'a pas jugé que le zuclopenthixol en était responsable. Dans les groupes ayant reçu de 15 à 30 mg/kg/jour, la prise de poids moyenne de la rate en gestation a diminué à partir du 15^e et du 9^e jour de gestation respectivement. La portée clinique de ces résultats n'est pas claire, et il se pourrait que l'effet sur les petits ait découlé de la négligence des mères exposées à des doses de zuclopenthixol toxiques pour

elles.

On a administré à des lapines du chlorhydrate de zuclopenthixol à des doses de 2, 8 et 30 mg/kg/jour per os et à des doses de 0, 3, 9,5 et 30 mg/kg/jour per os du 6^e au 18^e jour de gestation afin de déterminer l'embryotoxicité et le pouvoir tératogène du produit. Les animaux ont été sacrifiés le 29^e jour de gestation, et on a examiné les fœtus. L'étude d'embryotoxicité n'a révélé aucun effet associé à la dose sur la nidation, et on n'a observé aucun signe clinique associé à la dose dans le cadre de l'étude de tératogénicité; des avortements spontanés se sont toutefois produits dans tous les groupes, mais leur fréquence n'était pas excessive ni fonction de la dose.

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité, des rats mâles ont reçu le médicament pendant 10 semaines avant l'accouplement, et les rates pendant 3 semaines avant l'accouplement ainsi que pendant la grossesse et jusqu'à la mise bas. On leur a administré par gavage des doses de 0, 1, 5 et 15 mg/kg/jour. La durée de la période d'accouplement a presque doublé, par rapport à celle des témoins, dans les groupes recevant 5 et 15 mg/kg/jour. Toutefois, aucun changement tératogène associé à la dose n'a été observé chez les fœtus si ce n'est une augmentation significative de la fréquence des cas d'« ondulation » des côtes dans le groupe recevant 15 mg/kg/jour. Le nombre de petits par portée et leur poids n'ont pas été altérés par le traitement, sauf dans le groupe recevant la dose la plus élevée, soit 15 mg/kg/jour. Le développement de la progéniture était normal et on n'a observé aucun effet indésirable chez les sujets de la troisième génération.

CLOPIXOL ACUPHASE (acétate de zuclopenthixol) : Aucune étude sur les effets de l'acétate de zuclopenthixol sur la reproduction n'a été réalisée. En effet, le produit étant hydrolysé en zuclopenthixol et en acide acétique, on peut consulter l'étude sur le chlorhydrate de zuclopenthixol.

CLOPIXOL DEPOT (décanoate de zuclopenthixol) : Le décanoate de zuclopenthixol, dont le véhicule est l'huile végétale, a été administré le 6^e jour de gestation en injection sous-cutanée à quatre groupes de 20 souris s'étant accouplées. Les groupes ont reçu le véhicule, 10, 20 ou 50 mg/kg de décanoate de zuclopenthixol, respectivement.

On a pesé les rates au jour 0, du 6^e au 15^e jour et le 18^e jour de gestation. Toutes les souris ont été sacrifiées le 18^e jour de la gestation. L'utérus de chaque animal a été excisé, pesé et examiné afin de déterminer le nombre de nidations, le nombre de résorptions des fœtus (précoce ou tardive) et le nombre de fœtus vivants et morts. On a pesé chaque portée.

On n'a observé aucun effet indésirable sur la gestation ou le développement fœtal dans aucun des groupes. En conclusion, le décanoate de zuclopenthixol ne présente pas d'embryotoxicité sélective ni de tératogénicité spécifique chez la souris.

On a également étudié les effets du décanoate de zuclopenthixol chez le rat. Malgré une perte de poids, à compter du début du traitement jusqu'au 9^e jour, et une diminution statistiquement significative du poids corporel des rates en gestation du groupe recevant 50 mg/kg jusqu'au 15^e jour de gestation, on n'a observé aucun effet indésirable sur la gestation ou le développement foetal. En conséquence, le décanoate de zuclopenthixol dans l'huile végétale est dépourvu d'embryotoxicité sélective ou de tératogénicité spécifique chez le rat.

On a administré par voie intramusculaire du décanoate de zuclopenthixol dissous dans de l'huile végétale à trois groupes constitués de 22 lapines fécondées. Les doses de décanoate de zuclopenthixol administrées étaient de 10, 20 et 50 mg/kg. Un groupe témoin de 22 lapines fécondées a reçu par voie intramusculaire 0,25 mL/kg d'huile végétale.

On a pesé les femelles en gestation au jour 0 ainsi que du 6^e au 29^e jour de gestation. Toutes les lapines

ont été sacrifiées le 29^e jour de gestation. On a extrait l'utérus et les ovaires et on a noté le nombre ainsi que la répartition de tous les fœtus vivants, ou morts de façon précoce et tardive. On a compté le nombre de corps jaunes gravidiques. On a examiné les viscères, et les fœtus ont été colorés à l'alizarine afin qu'on puisse examiner leur squelette.

Les traitements n'ont pas réduit la prise de poids des femelles en gestation ni le poids des fœtus. On n'a observé aucun effet sur les tissus mous, le squelette ou l'ossification des fœtus après la dissection des viscères et la coloration du squelette. En conséquence, le décanoate de zuclopenthixol dans l'huile végétale est dépourvu de pouvoir tératogène chez le lapin.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CLOPIXOL®**

comprimés de zuclopenthixol

Pr **CLOPIXOL ACUPHASE®**

injection d'acétate de zuclopenthixol

Pr **CLOPIXOL® DEPOT**

Injection de décanoate de zuclopenthixol

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **CLOPIXOL**, **CLOPIXOL ACUPHASE** ou **CLOPIXOL DEPOT**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **CLOPIXOL**, de **CLOPIXOL ACUPHASE** et de **CLOPIXOL DEPOT**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Risque de décès des patients âgés atteints de démence :

- **CLOPIXOL**, **CLOPIXOL ACUPHASE** et **CLOPIXOL DEPOT** appartiennent à un groupe de médicaments appelés « antipsychotiques ». L'utilisation de ces médicaments est associée à un taux de mortalité plus élevé chez les patients âgés atteints de démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales).
- Si vous êtes une personne âgée atteinte de démence, vous **ne devez pas** prendre **CLOPIXOL**, **CLOPIXOL ACUPHASE** ou **CLOPIXOL DEPOT**.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Le SMN est une maladie rare, mais potentiellement mortelle qui a été rapportée chez des personnes prenant un médicament antipsychotique comme **CLOPIXOL**, **CLOPIXOL ACUPHASE** et **CLOPIXOL DEPOT**. En voici des symptômes possibles:

- rigidité ou inflexibilité musculaire grave, et forte fièvre;
- battements de cœur rapides ou irréguliers;
- transpiration;
- confusion ou diminution de l'état de conscience.

À quoi servent **CLOPIXOL, **CLOPIXOL ACUPHASE** et **CLOPIXOL DEPOT** :**

CLOPIXOL, **CLOPIXOL ACUPHASE** et **CLOPIXOL DEPOT** servent à traiter les symptômes de la schizophrénie chez les adultes. Les personnes atteintes de ce trouble n'ont pas toutes les mêmes symptômes. Voici quelques-uns des symptômes les plus courants de la schizophrénie :

- hallucinations (voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui ne sont pas là);
- idées délirantes (croire en des choses qui ne sont pas vraies);
- paranoïa (ne pas faire confiance aux autres et être très méfiant);

- éviter les membres de sa famille et ses amis, et chercher à s'isoler;
- se sentir déprimé, anxieux ou tendu.

CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT ne guérissent pas votre maladie, mais ils peuvent vous aider à gérer vos symptômes et à vous sentir mieux.

Comment fonctionnent CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT :

Les médicaments antipsychotiques agissent sur les substances chimiques qui permettent à vos cellules nerveuses de communiquer entre elles (les « neurotransmetteurs »). Les maladies qui affectent le cerveau peuvent être causées par des déséquilibres de certaines substances chimiques (dopamine et sérotonine) présentes dans le cerveau. Ces déséquilibres peuvent être la cause de certains de vos symptômes. On ne sait pas exactement comment CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT fonctionnent, mais ils semblent rajuster l'équilibre de ces substances chimiques.

Les ingrédients de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT sont :

Ingrédients médicinaux :

- CLOPIXOL : zuclopenthixol (sous forme de chlorhydrate de zuclopenthixol).
- CLOPIXOL ACUPHASE : acétate de zuclopenthixol.
- CLOPIXOL DEPOT : décanoate de zuclopenthixol.

Ingrédients non médicinaux :

- CLOPIXOL : Amidon de pomme de terre, cellulose microcristalline, copovidone, dioxyde de titane, glycérol, huile de ricin (hydrogénée), hypromellose, lactose, Macrogol 6000, oxyde ferrique, stéarate de magnésium et talc
- CLOPIXOL ACUPHASE : triglycérides à chaînes moyennes
- CLOPIXOL DEPOT : triglycérides à chaînes moyennes

CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT se présentent sous les formes pharmaceutiques suivantes :

- CLOPIXOL en comprimés : 10 mg et 25 mg de zuclopenthixol (sous forme de chlorhydrate de zuclopenthixol).
- CLOPIXOL ACUPHASE en solution injectable : 50 mg/mL d'acétate de zuclopenthixol.
- CLOPIXOL DEPOT en solution injectable : 200 mg/mL de décanoate de zuclopenthixol.

N'utilisez pas CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXOL DEPOT dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique :
 - au zuclopenthixol ou à tout autre ingrédient de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE ou de CLOPIXOL DEPOT.
 - aux thioxanthènes (groupe de médicaments utilisés pour le traitement d'affections nerveuses, mentales et émotionnelles).
- Votre état de conscience est perturbé (dépression du système nerveux central) en raison :
 - de l'influence de l'alcool ou de médicaments comme les barbituriques et les opioïdes;
 - de dommages au cerveau;
 - de problèmes de circulation sanguine (collapsus cardiovasculaire) entraînant un manque de sang acheminé vers les tissus du corps;

- d'un état d'inconscience profonde et prolongée (coma); ou
- de toute autre cause.

Afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXOL DEPOT. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, peu importe lequel, que vous avez pris pour traiter votre maladie.
- Vous prenez d'autres médicaments.
- Vous êtes enceinte ou pensez l'être, ou planifiez une grossesse. CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT peuvent traverser la barrière placentaire et être nocifs pour votre bébé à naître. Il n'est donc pas recommandé de prendre ces médicaments durant la grossesse à moins que vous et votre professionnel de la santé décidiez que les avantages possibles l'emportent vraiment sur les risques possibles pour votre bébé.
- Vous allaitez ou pensez allaiter. CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT peuvent passer dans le lait maternel et être nocifs pour votre bébé. Demandez à votre professionnel de la santé quelle serait la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXOL DEPOT.
- Vous buvez de l'alcool ou prenez des drogues à usage récréatif.
- Vous avez des problèmes de foie ou de rein.
- Vous avez la maladie de Parkinson, car CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT peuvent empirer votre maladie.
- Vous avez déjà eu des convulsions (crises d'épilepsie). CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT peuvent augmenter le risque d'avoir des convulsions parce qu'ils abaissent le seuil de déclenchement des crises (« seuil épileptogène »).
- Vous êtes une personne âgée et vous souffrez de démence.
- Vous souffrez de glaucome à angle étroit ou d'un problème de pression dans les yeux.
- Vous avez déjà eu un AVC (accident vasculaire cérébral) ou risquez d'avoir un AVC.
- Un professionnel de la santé vous a dit que vos taux sanguins de potassium ou de magnésium étaient trop faibles.
- Vous avez, ou il y a dans votre famille :
 - des problèmes cardiaques;
 - des problèmes de rythme cardiaque;
 - une maladie cardiaque.
- Vous avez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, par exemple :
 - Il y a des membres de votre famille qui font des caillots sanguins.
 - Vous avez plus de 65 ans.
 - Vous fumez.
 - Vous faites de l'embonpoint.
 - Vous avez eu récemment une chirurgie majeure (par exemple, un remplacement de hanche ou de genou).
 - Vous devez rester immobile parce que vous voyagez en avion ou pour d'autres raisons.
 - Vous prenez un contraceptif oral (« la pilule »).
- Vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein.
- Vous avez une ou des tumeurs dans la glande hypophysaire.

- Vous avez un diabète ou il y a des cas de diabète dans votre famille, parce que CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT peuvent augmenter votre taux sanguin de sucre.
 - Vous savez que vous avez ou avez déjà eu un faible taux sanguin de globules blancs.
 - Vous êtes à risque de pneumonie par aspiration.
 - Vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - malabsorption du glucose-galactose.
- Les comprimés de CLOPIXOL contiennent du lactose.

Autres mises en garde :

Dyskinésie tardive (DT) : CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT, comme d'autres médicaments antipsychotiques, peuvent causer des contractions musculaires potentiellement irréversibles ou des mouvements inhabituels/anormaux du visage, de la langue ou d'autres parties du corps.

Hyperprolactinémie (augmentation du taux sanguin de prolactine) : CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT peuvent augmenter le taux d'une hormone appelée « prolactine ». Ce taux est mesuré au moyen d'une prise de sang. Voici les symptômes possibles :

- Chez les hommes :
 - augmentation de la taille des seins;
 - difficulté à obtenir ou à maintenir une érection, ou d'autres problèmes sexuels.
- Chez les femmes :
 - inconfort dans les seins;
 - écoulement de lait des mamelons (même en l'absence de grossesse);
 - vous n'avez pas vos menstruations, ou votre cycle menstrual est perturbé.

Si vous avez un taux sanguin élevé de prolactine et une maladie appelée « hypogonadisme », vous pourriez être à risque de fracture des os parce que vous souffrez d'ostéoporose. Tant les hommes que les femmes peuvent être touchés.

Effets chez les nouveau-nés : Dans certains cas, le nouveau-né dont la mère a pris CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXOL DEPOT durant la grossesse a des symptômes sévères et doit être hospitalisé. Parfois, les symptômes s'améliorent sans intervention, mais préparez-vous à demander une aide médicale immédiate pour votre bébé dans les cas suivants :

- il a du mal à respirer;
- il est trop endormi;
- ses muscles deviennent tout raides ou tout mous (comme une poupée chiffon);
- il se met à trembler;
- il a du mal à téter.

Conduite automobile et utilisation de machines : CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT peuvent causer de la somnolence. Avant d'effectuer des tâches qui demandent une grande attention, vous devez attendre de savoir comment vous réagissez à CLOPIXOL, à CLOPIXOL ACUPHASE ou à CLOPIXOL DEPOT.

Examens et tests : Votre professionnel de la santé voudra peut-être faire des examens et des tests avant que vous commeniez à prendre CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXAL DEPOT et durant votre traitement. Voici quelques tests possibles :

- Prises de sang pour :
 - Surveiller votre taux sanguin de sucre;
 - faire un bilan sanguin complet (formule sanguine complète) pour mesurer le nombre et la qualité des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes;
 - mesurer le taux de prolactine (une hormone du corps).
- Pesée, pour savoir si vous avez pris du poids.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves :

Interactions médicamenteuses graves avec CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT incluent :

- Les barbituriques : ils servent à traiter l'insomnie, l'anxiété et les convulsions
- Les opioïdes, utilisés pour soulager la douleur
- L'alcool : vous ne devez pas boire d'alcool pendant que vous prenez CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXOL DEPOT.
- Certains antipsychotiques (p. ex., thioridazine)
- Les médicaments servant à traiter les battements cardiaques anormaux (p. ex., quinidine, amiodarone, sotalol)
- Certains antibiotiques (p. ex., érythromycine, moxifloxacine)
- Le lithium, médicament servant à traiter les épisodes maniaques chez une personne atteinte d'un trouble bipolaire
- Les médicaments appelés « inhibiteurs de la CYP2D6 ».

Les produits suivants pourraient aussi interagir avec CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXOL DEPOT :

- Autres médicaments antipsychotiques.
- Hypnotiques (on les appelle aussi « pilules pour dormir ») : ils servent à traiter l'insomnie.
- Médicaments servant à traiter la haute tension (p. ex., antagonistes adrénergiques).
- Médicaments servant à traiter la dépression (p. ex., antidépresseurs tricycliques).
- Médicaments servant à traiter la maladie de Parkinson (p. ex., lécidopa) et médicaments similaires appelés « agonistes dopaminergiques ».
- Médicaments pouvant entraîner la suppression de la moelle osseuse (qui devient alors incapable de produire des cellules sanguines) comme des traitements/médicaments contre le cancer.
- Médicaments appelés « anticholinergiques », qui causent de la constipation ou peuvent perturber la capacité de la vessie à se vider.
- Métochloramide, médicament servant à soulager les nausées et à traiter les symptômes d'une vidange lente de l'estomac.

- Médicaments connus pour causer un déséquilibre des électrolytes (p. ex., diurétiques thiazidiques pour traiter la rétention d'eau.)

Comment utiliser CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT :

- Prenez vos comprimés de CLOPIXOL ou recevez vos injections de CLOPIXOL ACUPHASE ou de CLOPIXOL DEPOT conformément aux directives de votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous prescrira la plus faible dose efficace.
- Les comprimés de CLOPIXOL peuvent se prendre avec ou sans nourriture. Avalez les comprimés avec de l'eau. Ne les mâchez **PAS**.
- CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT sont administrés :
 - au moyen d'une injection dans un muscle (voie intramusculaire) de la fesse;
 - par un professionnel de la santé dans un milieu clinique.
- Si vous cessez de prendre vos comprimés ou de recevoir vos injections, vos symptômes pourraient réapparaître. **N'arrêtez pas votre traitement à moins que votre professionnel de la santé vous le demande.**
- Vous pourriez ressentir des symptômes de retrait si vous arrêtez soudainement de prendre votre traitement, par exemple : nausées, vomissements, perte d'appétit, diarrhée, nez qui coule, transpiration, douleurs musculaires, fourmillements, difficultés à dormir ou se sentir impatient, anxieux ou agité. Vous pourriez aussi avoir le vertige, une sensation de chaleur et de froid en alternance, ou vous mettre à trembler. Les symptômes peuvent commencer de 1 à 4 jours après l'arrêt du traitement et s'atténuer dans un délai de 7 à 14 jours.

Dose habituelle :

La dose de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE ou de CLOPIXOL DEPOT qui vous est prescrite dépend de votre maladie. Votre professionnel de la santé peut modifier la dose selon votre réponse au traitement.

Comprimés de CLOPIXOL :

- Pour le traitement initial : Dose initiale habituelle comprise entre 10 mg et 50 mg par jour, en doses fractionnées. Votre dose peut être augmentée de 10 mg à 20 mg tous les 2 à 3 jours selon votre réponse à CLOPIXOL. Dose habituelle comprise entre 20 mg et 60 mg par jour.
- Pour le traitement d'entretien : Dose habituelle comprises entre 20 et 40 mg par jour.
- Dose quotidienne maximale : 100 mg.

Injection de CLOPIXOL ACUPHASE (pour le traitement initial) :

- Dose habituelle comprise entre 50 mg et 150 mg. L'injection peut être répétée tous les 2 à 3 jours, au besoin. Certains patients peuvent avoir besoin d'une injection supplémentaire 1 ou 2 jours après la première injection.
- Dose cumulative maximale : 400 mg.
- Non recommandée pour un traitement de plus de 2 semaines.

Injection de CLOPIXOL DEPOT (pour le traitement d'entretien) :

- Dose habituelle comprise entre 150 mg et 300 mg toutes les 2 à 4 semaines.

Surdose :

Voici les symptômes possibles d'une surdose de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT :

- somnolence
- état profond d'inconscience (coma)
- mouvements inhabituels
- convulsions
- basse pression
- battements cardiaques lents, rapides ou irréguliers
- manque de sang acheminé aux tissus du corps (choc circulatoire)
- arrêt soudain des battements cardiaques (arrêt cardiaque)
- température corporelle élevée ou faible

Si, à votre avis, vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris une trop grande quantité de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE ou de CLOPIXOL DEPOT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, un centre antipoison de la région ou Santé Canada (numéro sans frais : 1-844 POISON-X [1-844-764-7669]), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important de ne pas oublier de prendre votre dose.

- Comprimés de **CLOPIXOL** : Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Si vous y pensez alors qu'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, omettez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses simultanément pour compenser la dose oubliée.
- **Injections de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT** : Si vous ratez un rendez-vous, contactez votre professionnel de la santé **tout de suite** pour l'informer de votre oubli. Votre professionnel de la santé vous dira quand aura lieu le rendez-vous suivant.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT:

Les effets secondaires énumérés ci-dessous ne sont pas tous les effets secondaires qui peuvent survenir quand vous prenez CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE ou CLOPIXOL DEPOT. Si vous avez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés, dites-le à votre professionnel de la santé.

Voici les effets secondaires possibles de CLOPIXOL, de CLOPIXOL ACUPHASE et de CLOPIXOL DEPOT :

- somnolence ou difficulté à s'endormir ou à rester endormi
- étourdissements ou impression que tout tourne, vous ou ce qui vous entoure (vertige)
- nausées ou vomissements
- manque d'énergie
- sentiment général d'inconfort
- maux de tête
- fièvre
- bouffées de chaleur

- sentiment d'anxiété, d'agitation ou d'irritabilité
- difficulté de concentration ou manque d'intérêt ou de préoccupation
- rêves anormaux
- crises migraineuses
- douleur au point d'injection (pour CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT)
- douleurs articulaires ou musculaires
- douleurs au dos ou à l'abdomen
- diminution ou augmentation de l'appétit, variation du poids corporel
- sécheresse de la bouche, augmentation de la salivation, indigestion, ballonnements, diarrhée;
- confusion, perte de mémoire
- démangeaisons cutanées, éruption cutanée, peau sensible à la lumière, rougeur de la peau, pigmentation anormale de la peau, points et plaques mauves sur la peau
- problèmes visuels, inflammation oculaire, dilatation des pupilles
- bourdonnement dans les oreilles, plus grande sensibilité au bruit
- sensation de « fourmillements » sur la peau
- augmentation de la transpiration
- essoufflement
- mal de gorge ou congestion nasale
- problèmes d'élocution
- difficulté à uriner
- démarche anormale
- sensation d'être sur le point de s'évanouir
- changement de la libido, difficulté à atteindre l'orgasme, difficulté à obtenir ou à maintenir une érection
- augmentation de la taille des seins chez l'homme

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquents			
Apparition ou aggravation d'une constipation		✓	
Dépression (humeur triste persistante) : difficulté à dormir ou sommeil de durée excessive, changement de l'appétit ou du poids, sentiment de ne rien valoir, sentiment de culpabilité, regret, impuissance ou désespoir, évitement des situations sociales, des rassemblements familiaux et des activités entre amis, diminution de la libido et pensées de mort ou de suicide. Si vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression, votre état pourrait s'aggraver.		✓	
Dystonie : torsions incontrôlables qui peuvent affecter la posture ou la face, y compris les yeux, la bouche, la langue ou la mâchoire, serrement dans la gorge, difficulté à avaler ou à respirer qui peut causer un étouffement		✓	
Hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas là)		✓	
Hypertonie (tension musculaire) : sensation de tension, exagération du tonus musculaire ou rigidité musculaire		✓	
Symptômes extrapyramidaux (trouble du mouvement) : sentiment d'agitation, tension, contractions musculaires involontaires, spasmes continus, rigidité, lenteur des mouvements, tremblements, mouvements saccadés, démarche anormale		✓	
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides) : sensation		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
que le cœur bat vite et fort, étourdissements, essoufflement			
Peu fréquents			
Convulsions (crises d'épilepsie) : perte de conscience et tremblements incontrôlables			✓
Crise oculogyre (trouble neurologique) : spasmes involontaires des muscles oculaires, souvent vers le haut			✓
Dyskinésie : mouvements involontaires et incontrôlables, spasmes ou contractions musculaires		✓	
Dyskinésie tardive : contractions musculaires ou mouvements anormaux de la face, de la langue ou d'autres parties du corps		✓	
Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir au moment de passer de la position couchée ou assise à la station debout).		✓	
Rares			
Acidocétose diabétique : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, confusion, soif, fatigue inhabituelle, somnolence ou fatigue, goût sucré ou métallique dans la bouche, haleine sucrée ou changement de l'odeur des urines ou de la sueur			✓
Allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : battements cardiaques irréguliers, étourdissements, évanouissements, convulsions			✓
AVC (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : apparition			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
soudaine d'une faiblesse ou d'engourdissements de la face, des bras ou des jambes, ou de problèmes d'élocution ou de vision			
Hyperglycémie (excès de sucre dans le sang) : sensation accrue de soif, envie fréquente d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision embrouillée et fatigue		✓	
Hyperprolactinémie (excès de prolactine dans le sang) : cycles menstruels irréguliers, production et écoulement de lait des seins, croissance excessive des poils, infertilité		✓	
Leucopénie (faible taux de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, maux et douleurs, et symptômes semblables à ceux de la grippe			✓
Priapisme : érection persistante (durée de plus de 4 heures) et douloureuse du pénis			✓
Réaction anaphylactique (réaction allergique sévère) : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, mal de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure de la face, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : rigidité ou inflexibilité musculaire grave avec forte fièvre, battements cardiaques rapides ou irréguliers, transpiration, confusion ou diminution de l'état de conscience			✓
Très rares			
Thromboembolie veineuse (caillots sanguins) : enflure, douleur et rougeur (sensation de			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
chaleur au toucher) au niveau d'un bras ou d'une jambe. Risque d'apparition soudaine de douleur à la poitrine, de difficultés respiratoires et de palpitations cardiaques			
Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées et selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Fréquence inconnue			
Dysphagie : serrement dans la gorge, difficulté à avaler, ce qui peut mener à des étouffements ou à des difficultés respiratoires			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Les comprimés de CLOPIXOL doivent être conservés dans un endroit sûr, à une température se situant entre 15 °C et 25 °C. Les comprimés de CLOPIXOL qui ne sont plus utilisés ou dont la date de péremption indiquée sur l'étiquette est échue doivent être éliminés en toute sécurité. Demandez à votre pharmacien comment les éliminer de façon appropriée.

- CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT doivent être conservés par votre professionnel de la santé, à une température se situant entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CLOPIXOL, CLOPIXOL ACUPHASE et CLOPIXOL DEPOT :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant <http://www.lundbeck.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 586-2325.
- Cette information était actuelle à la dernière date d'approbation indiquée ci-dessous, mais le fabricant pourrait disposer d'information plus récente.

Le présent feuillet a été rédigé par Lundbeck Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-07-18.