

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CLOPIXOL**[®]

Comprimés de zuclopendixol, norme de Lundbeck
(10 mg et 25 mg de zuclopendixol sous forme de chlorhydrate de zuclopendixol)
Norme de Lundbeck

Pr **CLOPIXOL-ACUPHASE**[®]

Injection intramusculaire de zuclopendixol à 50 mg/mL
(45,25 mg/mL de zuclopendixol sous forme d'acétate de zuclopendixol)
Norme de Lundbeck

Pr **CLOPIXOL**[®] DÉPÔT

Injection intramusculaire de zuclopendixol à 200 mg/mL
(144,4 mg/mL de zuclopendixol sous forme de décanoate de zuclopendixol)
Norme de Lundbeck

Antipsychotique

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

Date de révision :
8 juillet 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 171198

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
INFORMATION PHARMACEUTIQUE	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

Pr **CLOPIXOL®**

Comprimés de zuclopendixol, norme de Lundbeck
(sous forme de chlorhydrate)

Pr **CLOPIXOL-ACUPHASE®**

Injection intramusculaire de zuclopendixol

Pr **CLOPIXOL® DÉPÔT**

Injection intramusculaire de zuclopendixol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 10 mg, 25 mg	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	Acuphase / 50 mg/mL	triglycérides à chaînes moyennes
	Dépôt / 200 mg/mL	triglycérides à chaînes moyennes

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Clopixol® (comprimés de zuclopendixol, norme de Lundbeck (sous forme de chlorhydrate), Clopixol-Acuphase® (acétate de zuclopendixol) et Clopixol® Dépôt (décanoate de zuclopendixol) sont indiqués pour :

- le traitement des manifestations de la schizophrénie.

Clopixol® (chlorhydrate de zuclopendixol) peut être utilisé pour le traitement initial et le traitement d'entretien. Clopixol-Acuphase® (acétate de zuclopendixol) est indiqué pour le traitement initial des épisodes psychotiques aigus et des exacerbations de psychose associés à la schizophrénie. Clopixol Dépôt (décanoate de zuclopendixol) est indiqué pour le traitement d'entretien.

Gériatrie (> 65 ans) : La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du zuclopendixol 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.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du zuclopenthixol chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies; il n'est donc pas recommandé d'administrer du zuclopenthixol à un enfant de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Intoxication aiguë par l'alcool, les barbituriques ou les opiacés
- Dépression du SNC quelle qu'en soit la cause, états comateux, lésions cérébrales sous-corticales présumées ou avérées, collapsus cardiovasculaire-
- Les patients qui présentent une hypersensibilité avérée aux thioxanthènes, au zuclopenthixol ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une affection neurologique rare, parfois fatale, associée à l'utilisation des antipsychotiques, dont le zuclopenthixol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, et EFFETS INDÉSIRABLES).

Patients âgés atteints de démence

Les analyses de 13 essais comparatifs avec placebo sur divers antipsychotiques atypiques (durée type : 10 semaines) chez des patients âgés atteints de démence ont objectivé un taux de mortalité 1,6 fois plus élevé chez les patients sous traitement médicamenteux. Bien que les décès aient été de cause variable, la plupart semblaient de nature cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie). 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. Le zuclopenthixol n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints de démence (voir PRÉCAUTIONS, Gériatrie (> 65 ans), Patients âgés atteints de démence).

Effets anticholinergiques : Le zuclopenthixol peut potentialiser les effets anticholinergiques des médicaments administrés en concomitance (voir OPHTALMOLOGIQUE).

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.

Cardiovasculaire

Cardiotoxicité : Comme d'autres agents de la classe des antipsychotiques, le zuclopenthixol peut allonger l'intervalle QT. 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Affections cardiovasculaires : 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.

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.

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

Patients âgés atteints de démence (voir sous l'encadré Mises en garde et précautions).

Endocrinien/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 EFFETS INDÉSIRABLES).

L'administration à long terme de zuclopenthixol (durant deux ans, à raison de 30 mg/kg/jour) à des rats a produit une augmentation minimale, 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.

Troubles génito-urinaires : 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.

Hématologique

Des cas de neutropénie, de leucopénie, de granulocytopénie 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.

Hépatique/biliaire/pancréatique/rénal

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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique), on doit user de prudence au moment de déterminer la dose à administrer à une personne souffrant d'un tel dysfonctionnement.

Personnes présentant un 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.

Neurologique

Syndrome malin des neuroleptiques : Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est caractérisé par une hyperthermie, par une hypertonie 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 zuclophenthixol, 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 récurrence de cette affection ayant déjà été signalés.

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

Convulsions : On doit user de prudence lorsqu'on administre du zuclophenthixol 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 zuclophenthixol (voir EFFETS INDÉSIRABLES). 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 personnes âgées, 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 zuclophenthixol 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 zuclophenthixol, on doit envisager l'arrêt de ce traitement.

Risques professionnels et effet sédatif : Comme le zuclophenthixol peut entraîner une sédation, on doit avertir les patients qui prennent ce médicament de ne pas effectuer des activités qui demandent une grande vigilance et une grande coordination (comme conduire une automobile ou

faire fonctionner des appareils dangereux) jusqu'à ce qu'on ait déterminé les effets exacts du médicament chez eux.

Ophtalmologique

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.

Fonctions sexuelles/reproductrices

Des effets indésirables tels que l'hyperprolactinémie, la galactorrhée, l'aménorrhée, la dysfonction érectile et la défaillance éjaculatoire ont été signalés chez certains patients. Ces effets peuvent avoir un impact négatif sur les fonctions sexuelles mâles et/ou femelles ainsi que sur la fertilité.

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.

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 TOXICOLOGIE, Effet sur la reproduction et effet tératogène).

Populations particulières

Effets vasculaires cérébraux indésirables, y compris l'accident vasculaire cérébral chez les patients âgés 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 âgés atteints de démence.

Gériatrie (> 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.

Mortalité chez les patients âgés aux prises avec une psychose liée à la démence : Chez les patients âgés aux prises avec une psychose liée à la démence, l'efficacité et l'innocuité du zuclophenthixol n'ont pas été étudiées. Des études d'observation semblent indiquer que les patients âgés aux prises avec une psychose liée à la démence à qui on prescrit un antipsychotique sont exposés à un risque accru de décès. Le zuclophenthixol n'est pas indiqué pour le traitement des patients aux prises avec une psychose liée à la démence.

Femmes qui allaitent : Le zuclophenthixol 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 zuclophenthixol au cours de la période d'allaitement n'a pas été établie.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du zuclophenthixol chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies; il n'est donc pas recommandé d'administrer du zuclophenthixol à un enfant de moins de 18 ans.

Femmes enceintes : L'innocuité du zuclophenthixol pendant la grossesse n'a pas été établie. Le zuclophenthixol 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 zuclophenthixol traversait la barrière placentaire chez les souris.

Les nouveau-nés exposés à un antipsychotique (y compris le zuclophenthixol) 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 zuclophenthixol au cours de la grossesse, sauf si les bienfaits possibles du traitement pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Maladie vasculaire : Le zuclophenthixol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ou ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les patients doivent être informés du risque de constipation sévère sous zuclophenthixol 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.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 en comprimés (chlorhydrate de zuclopenthixol), de Clopixol-Acuphase (acétate de zuclopenthixol) ou de Clopixol Dépôt (décanoate de zuclopenthixol).

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.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence, la fatigue, les étourdissements et les symptômes extrapyramidaux.

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

EFFET INDÉSIRABLE ^a	NOMBRE DE PATIENTS (Pourcentage de patients)		
	Forme posologique de Clopixol		
	Comprimé (n = 523)	Acuphase (n = 588)	Dépôt (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) ^{b,c}	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)
Hallucinations	18 (3,4)	-	-
Apathie	17 (3,2)	14 (2,4)	7 (0,9)
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)

EFFET INDÉSIRABLE ^a	NOMBRE DE PATIENTS (Pourcentage de patients)		
	Forme posologique de Clopixol		
	Comprimé (n = 523)	Acuphase (n = 588)	Dépôt (n = 811)
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)
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)	-	-
Palpitations	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)

EFFET INDÉSIRABLE ^a	NOMBRE DE PATIENTS (Pourcentage de patients)		
	Forme posologique de Clopixol		
	Comprimé (n = 523)	Acuphase (n = 588)	Dépôt (n = 811)
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
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 Dépôt).
- 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 sédation 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.

Effets indésirables du médicament observés moins souvent au cours des essais cliniques (≤ 1 %)

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 :

Organisme entier :	Réactions allergiques, réaction au point d'injection, arthrite, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, douleurs précordiales, conjonctivite, lipothymie, fièvre, bouffées vasomotrices, maux de dents
Cardiovasculaire :	Hypotension
Gastro-intestinal :	Douleurs abdominales, dysphagie, ulcère gastrique, glossite, météorisme
Sang :	Purpura
Neurologique :	Dyskinésie aiguë, ataxie, convulsions, hyperréflexivité, hypotonie, migraine, crises oculogyres, troubles de l'élocution
Psychiatrique :	Pharmacodépendance, excitabilité, irritabilité, accroissement de la libido, mélancolie, rêves morbides
Reproducteur :	Troubles de l'érection, galactorrhée, gynécomastie, assèchement du vagin

Respiratoire :	Dyspnée, congestion nasale, pharyngite, rhinite
Peau et annexes :	Dermatite, réactions de photosensibilité, anomalies de la pigmentation, éruptions cutanées, éruptions cutanées érythémateuses, éruptions cutanées psoriasiformes
Sens :	Mydriase, hyperacousie, acouphène
Urinaire :	Polyurie, incontinence urinaire, infection urinaire, rétention urinaire

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 sont indiqués ci-après :

Troubles hématologiques et lymphatiques

Des cas de thrombocytopénie, de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été rapportés sous antipsychotique. Un bilan sanguin complet (hémogramme) est donc recommandé avant le début du traitement par le zuclopenthixol, puis périodiquement durant le traitement.

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, tachycardie ventriculaire, de torsades de pointes et de mort subite inexplicable pendant un traitement par le zuclopenthixol.

Troubles endocriniens

Hyperprolactinémie.

Troubles généraux

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

Troubles hépato-biliaires

Hépatite cholestatique, ictère.

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.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hyperglycémie, intolérance au glucose, hyperlipidémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Hypertonie musculaire, trismus, torticolis.

Troubles du système nerveux

Parkinsonisme, syndrome malin des neuroleptiques (SMN).

Troubles de l'appareil reproducteur

Priapisme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le zuclophenthixol accroît l'effet de sédation causé par l'alcool, de même que les effets des barbituriques et des autres déprimeurs 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 zuclophenthixol en concomitance avec de la guanéthidine ou des composés dont le mode d'action est similaire, car il peut, tout comme les autres antipsychotiques, inhiber l'effet antihypertensif de ces substances.

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

L'administration de métoprolol en concomitance avec le zuclophenthixol augmente le risque de symptômes extrapyramidaux.

Le zuclophenthixol 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 zuclophenthixol ou, si possible, de mettre fin au traitement par le zuclophenthixol. Si l'acathisie persiste, une benzodiazépine ou le propranolol pourraient s'avérer utiles.

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

Les antipsychotiques retard à action prolongée (tels que Clopixol Dépôt) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments connus pour leur effet myélosuppresseur, 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.

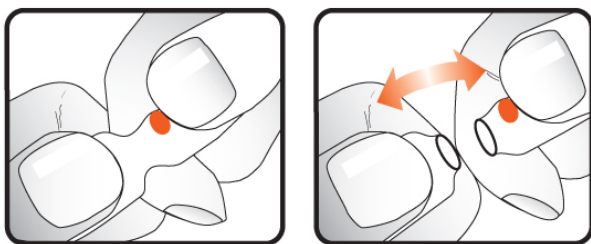
On doit user de prudence lors de l'utilisation de médicaments qui perturbent les électrolytes, tels que les diurétiques thiazidiques (hypokaliémie), et ceux qui augmentent la concentration plasmatique du zuclophenthixol, car leur emploi peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administration

Clopixol-Acuphase (acétate de zuclophenthixol) et Clopixol Dépôt (décanoate de zuclophenthixol)

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.

Considérations posologiques

Clopixol en comprimés (chlorhydrate de zuclophenthixol)

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 (acétate de zuclopendixol)

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 zuclopendixol est atteinte, en moyenne, de 24 à 48 heures après l'injection.

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, tel que Clopixol en comprimés, ou d'un médicament injectable à durée d'action prolongée, tel que Clopixol Dépôt (décanoate de zuclopendixol).

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 Dépôt (décanoate de zuclopendixol)

Clopixol Dépôt 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.

Clopixol Dépôt 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 Dépôt

Pour traiter un patient présentant une exacerbation de psychose chronique, on peut mélanger Clopixol-Acuphase et Clopixol Dépôt dans la même seringue et les administrer en une seule injection (injection combinée). Étant donné que l'excipient de Clopixol-Acuphase et de Clopixol Dépôt 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. **Clopixol-Acuphase ne peut être mélangé avec d'autres antipsychotiques retard.** Les doses subséquentes de Clopixol Dépôt ainsi que l'intervalle qui sépare leur administration doivent être ajustés en fonction de la réaction du patient.

Posologie et ajustements posologiques recommandés

Clopixol en comprimés

Il est recommandé, lorsqu'on instaure un traitement par Clopixol en 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 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 2a et 2b présentent les doses suggérées pour le transfert d'une préparation à une autre. On commence habituellement à administrer les comprimés de 2 à 3 jours après la dernière injection de Clopixol-Acuphase. Si on utilise Clopixol Dépôt en traitement d'entretien, on peut commencer à l'administrer en concomitance avec la dernière injection de Clopixol-Acuphase (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie et ajustements posologiques recommandés et Injection combinée de Clopixol-Acuphase et de Clopixol Dépôt).

Tableau 2a – Doses suggérées pour le transfert de Clopixol-Acuphase à Clopixol en comprimés

Dose de Clopixol-Acuphase	Dose de Clopixol en comprimés*
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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie et ajustements posologiques recommandés et Clopixol en comprimés).

Tableau 2b – Doses suggérées pour le transfert de Clopixol-Acuphase à Clopixol Dépôt

Dose de Clopixol-Acuphase	Dose de Clopixol Dépôt*
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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie et ajustements posologiques recommandés et Clopixol Dépôt

Clopixol Dépôt

On doit surveiller étroitement le patient durant la période suivant l'instauration d'un traitement par Clopixol Dépôt 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 Dépôt qui permettra de maîtriser adéquatement les symptômes.

Le Tableau 3 présente les doses suggérées pour le transfert de Clopixol en comprimés à Clopixol Dépôt.

Tableau 3 – Doses suggérées pour le transfert de Clopixol en comprimés à Clopixol Dépôt

Dose de Clopixol en comprimés	Dose de Clopixol Dépôt*
jusqu'à 20 mg par jour	100 mg toutes les 2 semaines
de 25 à 40 mg par jour	200 mg toutes les 2 semaines
de 50 à 75 mg par jour	300 mg toutes les 2 semaines
plus de 75 mg par jour	400 mg toutes les 2 semaines

* Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie et ajustements posologiques recommandés et Clopixol Dépôt

Ajustement posologique de l'injection combinée de Clopixol-Acuphase et de Clopixol Dépôt
Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et Injection combinée de Clopixol-Acuphase et de Clopixol Dépôt.

Personnes âgées : L'emploi du zuclopendixol chez les personnes âgées 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 une personne âgée, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctionnements hépatiques, rénaux et cardiaques dans cette population.

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

Personnes présentant un dysfonctionnement rénal : Aucune étude n'a été menée sur l'emploi du zuclopendixol 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.

Dose oubliée

Clopixol en comprimés

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

Arrêt du traitement

Clopixol en comprimés

L'arrêt brutal de l'administration du zuclopendixol 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.

SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage 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 zuclophenthixol. Le traitement du surdosage doit viser la disparition des symptômes et le maintien des fonctions vitales. On doit envisager un lavage d'estomac (après intubation, si le patient est inconscient) et l'administration de charbon activé. 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 un surdosage, le médecin doit envisager la possibilité que les symptômes observés soient imputables à l'administration concomitante de plusieurs médicaments.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

Le zuclophenthixol, un dérivé du thioxanthène, possède une affinité marquée pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂. Il présente également une grande affinité pour les récepteurs α₁-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 α₂-adrénergiques.

Pharmacocinétique

Aux doses étudiées, la pharmacocinétique du zuclophenthixol 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. Le volume de distribution apparent est de 20 L/kg. La fixation aux protéines plasmatiques s'établit à environ 98 %.

Clopixol-Acuphase (acétate de zuclophenthixol) et Clopixol Dépôt (décanoate de zuclophenthixol) : Clopixol-Acuphase et Clopixol Dépôt sont des préparations de zuclophenthixol à action prolongée où le zuclophenthixol 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.

Absorption :

Clopixol en comprimés (chlorhydrate de zuclopenthixol)

La concentration sérique maximale de zuclopenthixol est atteinte environ 4 heures (écart : de 2 à 12 heures) après l'administration. La demi-vie d'élimination du médicament est d'à peu près 20 heures (écart : de 12 à 28 heures). 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 Dépôt

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.

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

Excrétion : 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.

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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Clopixol en comprimés (chlorhydrate de zuclopenthixol) doit être conservé à une température se situant entre 15 °C et 25 °C.

Clopixol-Acuphase (acétate de zuclopenthixol) 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 Dépôt (décanoate de zuclopenthixol) 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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Clopixol en comprimés (chlorhydrate de zuclopenthixol) :

Clopixol en 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.

Clopixol en 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.

Outre l'ingrédient actif, à savoir le chlorhydrate de zuclopenthixol, chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : 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 (acétate de zuclopenthixol) :

Ampoules de verre incolore de 1 et de 2 mL, en paquets de 5.

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 (équivalent à une concentration de zuclopenthixol de 45,25 mg/mL) dans des triglycérides à chaînes moyennes.

Clopixol Dépôt (décanoate de zuclopenthixol) :

Flacons de verre incolore de 10 mL. Ampoules de verre incolore de 1 mL, en paquets de 10.

Chaque ampoule de 1 mL et chaque flacon de 10 mL de Clopixol Dépôt contiennent du décanoate de zuclopenthixol à une concentration de 200 mg/mL (équivalent à une concentration de zuclopenthixol de 144,4 mg/mL) dans des triglycérides à chaînes moyennes.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Clopixol[®] (Comprimés de zuclopendixol, norme de Lundbeck (sous forme de chlorhydrate))

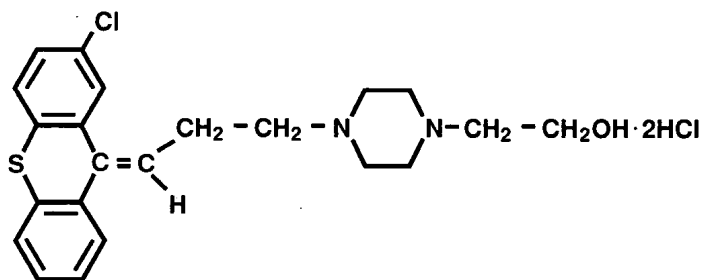
Substance pharmaceutique

Nom propre : Comprimés de zuclopendixol, norme de Lundbeck

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{25}ClN_2OS \cdot 2HCl$
473,91

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de zuclopendixol 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.

Clopixol-Acuphase (acétate de zuclopenthixol)

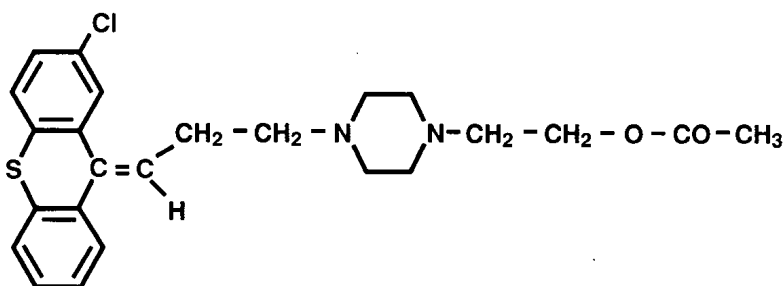
Substance pharmaceutique

Nom propre : acétate de zuclopenthixol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{27}ClN_2O_2S$
443,04

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate de zuclopenthixol 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.

Clopixol Dépôt (décanoate de zuclopenthixol)

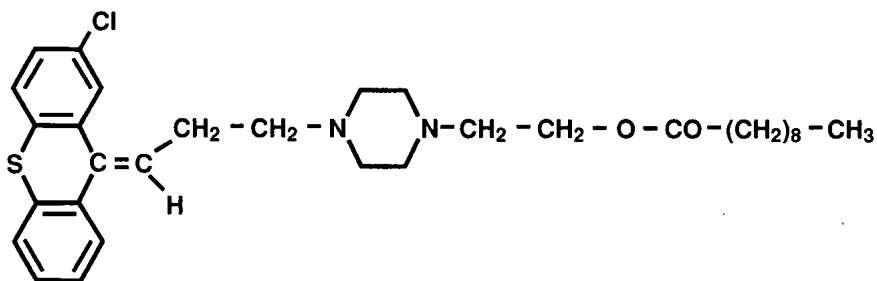
Substance pharmaceutique

Nom propre : décanoate de zuclopenthixol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{32}H_{43}ClN_2O_2S$
555,27

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le décanoate de zuclopenthixol 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le zuclopenthixol est un neuroleptique puissant, comme l'ont démontré toutes les études du comportement visant à évaluer l'action des neuroleptiques (blocage 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 α₁-adrénergiques. On affirme que le blocage des récepteurs α₁-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'ÉEG 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.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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.

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.

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

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.

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.

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.

Effet sur la reproduction et effet tératogène

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'étaient 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.

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.

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 (précoces ou tardives) 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 fœtal. 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.

Pouvoir mutagène

On a évalué le pouvoir mutagène du chlorhydrate de zuclopenthixol à l'aide du test de Ames en utilisant 5 souches différentes de la bactérie *Salmonella typhimurium*, avec et sans fraction

microsomalique 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.

Pouvoir carcinogène

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.

RÉFÉRENCES

1. Aaes-Jorgensen T. Pharmacokinetics of three different injectable zuclopenthixol preparations. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1989;13:77-85.
2. Ahlforg UG et coll. Clopenthixol decanoate and perphenazine enanthate in schizophrenic patients. *Act Psychiatr Scand* 1980;61(279):77-91.
3. Amdisen A et coll. Serum concentrations and clinical effect of zuclopenthixol in acutely disturbed, psychotic patients treated with zuclopenthixol acetate in Viscoleo®. *Psychopharmacology* 1986;90:412-416.
4. Amdisen A et coll. Zuclopenthixol acetate in Viscoleo® - a new drug formulation. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:99-107.
5. Baastrup PC et coll. A controlled Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in oil solution, haloperidol and zuclopenthixol in the treatment of acute psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:48-58.
6. Balant LP et coll. Clinical and pharmacokinetic evaluation of zuclopenthixol acetate in Viscoleo®. *Pharmacopsychiat* 1989;22:250-254.
7. Bereen FJ et coll. The use of zuclopenthixol in the treatment of functional psychotic illness. *Pharmatherapeutica* 1987;5:62-68.
8. Bhattacharyya SN et coll. Acute functional psychoses: treatment with zuclopenthixol dihydrochloride (Clopixol Tablets). *Pharmatherapeutica* 1987;5:1-8.
9. Borsetti G et coll. Long term treatment of chronic schizophrenics with clopenthixol decanoate. *Pharmatherapeutica* 1984;4:53-56.
10. Carney MWP. A 5-year follow-up study of chronic schizophrenics treated with clopenthixol decanoate. *Pharmacotherapeutica* 1984;4:57-63.
11. Chakravarti SK et coll. Zuclopenthixol acetate (5% in Viscoleo®) : single-dose treatment for acutely disturbed psychotic patients. *Curr Med Res Opin* 1990;12(1):58-65.
12. Heikkilä L, Laitinen J, Vartiainen H. Cis (Z)-clopenthixol and haloperidol in chronic schizophrenic patients - a double-blind clinical multicentre investigation. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64, suppl. 294:30-38.
13. Heikkilä L et coll. Zuclopenthixol and haloperidol in patients with acute psychotic states. A double-blind multicentre study. *Current Medical Research and Opinion* 1992;12:594-603.

14. Le Gear FC et coll. Maintenance treatment of chronic psychosis with depot injections of zuclopenthixol decanoate (50%). *Irish Journal of Psychiatry*, automne 1988:11-13.
15. Lowert AC et coll. Acute psychotic disorders treated with 5% zuclopenthixol acetate in Viscoleo® (Cisordinol-Acutard), a global assessment of the clinical effect: an open multicentre study. *Pharmatherapeutica* 1989;5(6):380-386.
16. Mamiya K et coll. Lithium concentration correlates with QTc in patients with psychosis. *Journal of Electrocardiology* 2005; 38:148-151.
17. Mann BS et coll. A clinical assessment of zuclopenthixol dihydrochloride (Clopixol Tablets) in the treatment of psychotic illness. *Pharmatherapeutica* 1985;4:387-392.
18. Matar A et coll. Zuclopenthixol: a new generation of antipsychotic drugs. An open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*, août 1990;10(4):283-286.
19. Remvig J et coll. Zuclopenthixol and perphenazine in patients with acute psychotic states. A double-blind multicentre study. *Pharmacopsychiat* 1987;20:147-154.
20. Saxena B et coll. Clopenthixol decanoate and fluphenazine decanoate in the maintenance treatment of chronic schizophrenia - a double-blind study. *Psychopharmacol* 1988;96:505, résumé.
21. Walker CA. A double-blind comparative trial of the decanoates of clopenthixol and fluphenazine in the treatment of chronic schizophrenic out-patients. *Pharmatherapeutica* 1983;3(5):289-293.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}Clopixol®

Comprimés de zuclopendithiol, norme de Lundbeck
(10 mg et 25 mg de zuclopendithiol sous forme de chlorhydrate de zuclopendithiol)

^{Pr}Clopixol-Acuphase®

Injection intramusculaire de zuclopendithiol à 50 mg/mL
(45,25 mg/mL de zuclopendithiol sous forme d'acétate de zuclopendithiol)

^{Pr}Clopixol® Dépôt

Injection intramusculaire de zuclopendithiol à 200 mg/mL
(144,4 mg/mL de zuclopendithiol sous forme de décanoate de zuclopendithiol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ^{Pr}Clopixol®, ^{Pr}Clopixol-Acuphase® et ^{Pr}Clopixol® Dépôt et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de Clopixol. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre votre médicament, même si ce n'est pas la première fois que vous avez à le prendre. Gardez ce dépliant à portée de la main afin de pouvoir le consulter au besoin.

On vous a prescrit Clopixol pour votre usage seulement. N'en donnez à personne.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Clopixol est un médicament d'ordonnance qui appartient à une classe de médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie.

Clopixol peut vous être prescrit sous forme de comprimés ou de solution injectable. Votre médecin décidera, selon les circonstances, quelle forme de Clopixol vous convient.

Pour être efficaces, les comprimés Clopixol doivent être pris **tous les jours**.

S'il vous est prescrit sous forme de solution injectable, Clopixol vous sera administré par un médecin ou une infirmière. Il existe deux types de solution injectable Clopixol; la première doit être administrée tous les 2 ou 3 jours, et l'autre, aussi peu souvent que toutes les 2 à 4 semaines.

Les effets de ce médicament :

Clopixol appartient à un groupe de médicaments appelés « antipsychotiques » (ou « neuroleptiques »). En agissant sur les

voies nerveuses dans des régions bien définies du cerveau, ces médicaments aident à corriger certains des déséquilibres chimiques qui provoquent les symptômes de votre maladie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de Clopixol (voir Les ingrédients non médicinaux sont)
- Si votre état de conscience est altéré par l'alcool ou des médicaments tels des barbituriques ou des opiacés, ou encore par suite d'une lésion cérébrale, d'un choc (collapsus cardiovasculaire) ou d'un état comateux
- Si vous souffrez de dépression

L'ingrédient médicinal est :

Le comprimé Clopixol®, norme de Lundbeck, contient du chlorhydrate de zuclopendithiol. La solution injectable Clopixol-Acuphase contient de l'acétate de zuclopendithiol. La solution injectable Clopixol Dépôt contient du décanoate de zuclopendithiol.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés 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 (huile végétale)

Clopixol Dépôt :

Triglycérides à chaînes moyennes (huile végétale)

Les formes posologiques sont :

Clopixol est offert en comprimés et en solution injectable.

Comprimés : Les comprimés ^{Pr}Clopixol® sont offerts en deux teneurs. Le comprimé à 10 mg est de couleur rouge-brun pâle et le comprimé à 25 mg, de couleur rouge-brun.

Solution injectable : Il existe deux types de solution Clopixol injectable par voie intramusculaire. ^{Pr}Clopixol-Acuphase® est une solution à 50 mg/mL (45,25 mg/mL de zuclopendithiol sous forme d'acétate de zuclopendithiol) et ^{Pr}Clopixol® Dépôt, une solution à 200 mg/mL (144,4 mg/mL de zuclopendithiol sous forme de décanoate de zuclopendithiol).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une affection rare, parfois fatale, du système nerveux associée à l'utilisation de médicaments tels que Clopixol.

Il se caractérise par une forte fièvre, une raideur inhabituelle des muscles, d'une perturbation de l'état de conscience des sueurs et des battements de cœur rapides.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Clopixol si :

- vous avez déjà pris Clopixol ou un autre médicament pour traiter la schizophrénie et si vous avez eu des problèmes;
- vous prenez d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou si vous allaitez;
- vous buvez beaucoup d'alcool, et ce, de façon régulière;
- vous avez des problèmes de foie, si vous souffrez de la maladie de Parkinson ou si vous avez déjà fait des convulsions;
- vous souffrez de démence;
- vous souffrez de glaucome;
- vous souffrez de problèmes rénaux;
- vous présentez des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (p. ex., tabagisme, hypertension);
- vous présentez une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (manque de potassium ou de magnésium dans le sang);
- vous présentez des antécédents de troubles cardiovasculaires;
- vous ou un membre de votre famille avez déjà fait des caillots sanguins;
- vous êtes traité pour un cancer (dans le cas de Clopixol Dépôt seulement)
- vous prenez un autre antipsychotique;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de Clopixol (voir AU SUJET DE CE MÉDICAMENT, L'ingrédient médicamenteux est et Les ingrédients non médicamenteux sont).

Vous devrez dire à votre médecin de quels troubles ou maladies vous avez déjà souffert ou vous souffrez actuellement.

Effets sur les nouveau-nés :

Les enfants nés d'une mère qui prenait Clopixol durant la grossesse ont parfois des symptômes sévères qui nécessitent une hospitalisation. Il arrive que ces symptômes disparaissent d'eux-mêmes. Envisagez la possibilité de soins médicaux urgents pour votre nouveau-né s'il a du mal à respirer, s'il est trop somnolent, s'il devient tout raide ou, au contraire, tout mou comme une poupée chiffon, s'il se met à trembler ou s'il a du mal à téter.

Effets sur la fertilité :

Des études chez l'animal ont montré que Clopixol avait un effet sur la fertilité. Demandez conseil à votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Clopixol englobent :

- les antidépresseurs tricycliques;
- la guanéthidine et les médicaments similaires (utilisés pour abaisser la tension artérielle);
- les barbituriques et les médicaments similaires;
- la lévodopa et les médicaments similaires (utilisés dans la maladie de Parkinson);
- le métoclopramide (utilisé dans les troubles gastro-intestinaux);
- d'autres antipsychotiques (p. ex., la thioridazine);
- les médicaments qui modifient les battements du cœur (p. ex., quinidine, amiodarone, sotalol, érythromycine, moxifloxacine, lithium).

Clopixol peut accroître l'effet de sédation causé par l'alcool et vous rendre ainsi plus somnolent. On recommande d'éviter l'alcool pendant le traitement par Clopixol.

Consultez votre médecin avant de prendre un autre médicament, même un médicament en vente libre et des plantes médicinales. Certains produits peuvent provoquer des effets indésirables additionnels lorsqu'ils sont pris en même temps que Clopixol.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comprimés Clopixol : Il est très important que vous suiviez à la lettre les directives de votre médecin. Ne modifiez pas la dose de Clopixol qui vous a été prescrite, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Vous pouvez prendre Clopixol seul ou avec des aliments.

Arrêt du traitement :

L'arrêt brutal de l'administration des comprimés Clopixol 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.

Solution injectable Clopixol : S'il vous est prescrit sous forme de solution injectable par voie intramusculaire, Clopixol vous sera administré par un médecin ou par une infirmière. Il est très important que vous vous présentiez à vos rendez-vous pour vos injections.

Surdose :

Communiquez avec votre médecin ou avec l'urgence de l'hôpital le plus près dès que vous vous apercevez que vous avez pris une trop grande quantité de Clopixol, et ce, même si vous vous sentez parfaitement bien. Une surdose pourrait provoquer les symptômes suivants :

- somnolence;
- coma;
- mouvements inhabituels;
- convulsions;
- choc;
- température corporelle trop élevée ou trop basse.

On a observé des modifications des battements du cœur, notamment des battements irréguliers ou lents, après la prise d'une surdose de Clopixon avec des médicaments qui agissent sur le cœur.

Dose oubliée :

Comprimés Clopixon : Si vous oubliez de prendre une dose au moment prévu, prenez cette dose dès que vous vous en apercevez, sauf s'il reste moins de 6 heures avant le moment où vous devrez prendre la dose suivante. Dans un tel cas, prenez uniquement la dose suivante au moment prévu, et essayez de ne plus en oublier d'autres; ne tentez pas de compenser pour la dose manquante en prenant une dose double.

Solution injectable Clopixon : Si vous oubliez un rendez-vous ou que vous ne pouvez vous y présenter, communiquez avec votre médecin dès que possible pour en prendre un autre.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Au début du traitement, il se peut que vous vous sentiez somnolent et étourdi; vous ne devez donc pas conduire d'automobile ou faire fonctionner des appareils dangereux tant que vous n'êtes pas certain que Clopixon ne réduit pas votre capacité de concentration et d'attention.

Parmi les effets indésirables signalés par les personnes prenant Clopixon, on trouve les effets suivants : spasmes musculaires, raideurs, tremblements et mouvements incontrôlés. Différentes parties du corps peuvent être atteintes, par exemple la langue, la figure, la bouche, la mâchoire, les yeux, les mains, les bras et les jambes. Si vous observez un effet de ce genre, communiquez avec votre médecin.

Parmi les autres effets indésirables possibles, on compte les effets suivants : sécheresse de la bouche, étourdissements, troubles de la vision ou vue brouillée (difficulté à lire de petits caractères), constipation, production excessive de salive ou de sueur, difficulté à uriner, diminution de la tension artérielle, augmentation du rythme cardiaque, gain ou perte de poids, éruptions cutanées, diminution de la libido ou du fonctionnement sexuel et, chez les femmes, perturbations du cycle menstruel.

De plus, des caillots sanguins peuvent se former dans les veines, surtout au niveau des jambes (symptômes : enflure, douleur et rougeur au niveau des jambes), et ces caillots peuvent se déplacer vers les poumons, ce qui cause des douleurs à la poitrine et des difficultés respiratoires. Si vous constatez l'un ou l'autre de ces symptômes, consultez un médecin immédiatement.

Votre médecin doit vous peser avant que vous ne commenciez à prendre Clopixon et surveiller votre poids tant que vous prenez ce médicament.

Votre médecin doit faire des analyses sanguines avant que vous ne commenciez à prendre Clopixon afin de connaître votre taux de sucre sanguin (glycémie) et le nombre, dans votre sang, de globules blancs qui combattent les infections. Il doit surveiller vos analyses sanguines tant que vous prenez ce médicament.

Si vous avez un taux élevé de prolactine (mesuré lors des analyses sanguines) et un trouble appelé « hypogonadisme », vous pourriez être plus vulnérable aux fractures osseuses dues à l'ostéoporose. Ce phénomène peut survenir tant chez les hommes que chez les femmes.

Si vous croyez constater un des effets énumérés ou tout autre effet indésirable au cours de votre traitement par Clopixon, avisez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous faites de la fièvre (augmentation de température) ou que vous souffrez de douleurs à la bouche, aux gencives ou à la gorge au cours de votre traitement par Clopixon, avisez-en votre médecin **sans délai**.

Si l'un des effets secondaires suivants s'aggrave ou si vous remarquez des effets secondaires non mentionnés dans ce dépliant, dites-le à votre pharmacien ou à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide de toute urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fré- quents	Battements de cœur rapides (tachycardie), sensation de battements de cœur rapides, forts ou irréguliers (palpitations)		✓	
	Tremblements, torsions ou mouvements répétitifs ou postures anormales en raison de contractions musculaires durables (dystonie) ou de raideur prolongée des muscles (hypertonie)	✓		
Peu fré- quents	Mouvements inhabituels de la bouche et de la langue		✓	
	Jaunissement de la peau et du blanc des yeux		✓	
	Forte fièvre, raideur inhabituelle des muscles et altération de l'état de conscience, surtout en présence de sueurs et de battements de cœur rapides			✓
	Mouvement rotatoire de l'œil (crise oculogyre)		✓	
	Convulsions			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide de toute urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fré- quents	Éruption cutanée causée par une sensibilité à la lumière (réaction de photosensibilité)		✓	
	Saignement sous la peau qui se manifeste comme une plaque de coloration rouge ou mauve sur la peau (purpura)		✓	
	Réaction allergique grave (symptômes : éruption cutanée, urticaire, enflure, difficultés respiratoires)			✓
	Érection persistante (durée de plus de 4 heures) et douloureuse du pénis			✓
	Apparition ou aggravation de la constipation			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Clopixol, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés Clopixol doivent être conservés dans un endroit sûr, à une température se situant entre 15 °C et 25 °C.

Les ampoules à usage unique Clopixol-Acuphase et Clopixol Dépôt doivent être conservées dans un endroit sûr, à une température se situant entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Clopixol doit être conservé hors de la portée des enfants.

Vous devez jeter, en lieu sûr, les comprimés Clopixol après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet;
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous pouvez vous procurer des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

NOTE : Si vous avez besoin d'information sur le traitement d'un effet indésirable, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant d'informer Canada Vigilance de l'effet indésirable. Le programme Canada Vigilance ne donne aucun conseil médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour des questions ou problèmes et pour trouver la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé visitez le site <http://www.lundbeck.ca> ou communiquez avec le promoteur, Lundbeck Canada Inc., au 1-800-586-2325.

Lundbeck Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 8 juillet 2016