



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable I.M.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Décanoate de zuclopenthixol 200 mg
Pour 1 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement d'entretien des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques), des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être strictement adaptée à chaque cas.

CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable I.M. s'administre exclusivement par voie intramusculaire profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier (ne jamais utiliser la voie intraveineuse).

En règle générale :

On commence le traitement par l'administration d'une dose de 100 mg (0,5 ml) et, d'après la réponse thérapeutique obtenue, on injecte une deuxième dose de 100-200 mg (0,5 – 1 ml) ou davantage, après une semaine ou plus tard.

Lors du passage du CLOPIXOL oral au CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable I.M., on peut s'inspirer, à titre indicatif, du rapport suivant : 5 à 8 fois la dose orale journalière en mg toutes les 2 semaines (réduire graduellement la dose orale au cours de la semaine qui suit la première injection).

Injections suivantes : adapter la dose et l'intervalle en fonction de l'effet thérapeutique obtenu et des éventuels effets indésirables.

Pour la majorité des patients, la dose varie de 200 à 400 mg (1 à 2 ml) toutes les deux à quatre semaines.

Chez certains patients, des doses plus élevées ou des injections plus rapprochées peuvent être nécessaires.

Lorsque le volume à injecter dépasse 2 ml, il convient de le répartir en deux injections dans chacune des deux fesses à des endroits différents.

Population pédiatrique

Sans objet.

Mode d'administration

Voie intramusculaire stricte.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire lié à des troubles uréto-prostatiques,
- insuffisances hépatiques et/ou rénales graves,
- troubles de la conscience quelle qu'en soit la cause (par exemple intoxication à l'alcool, aux barbituriques ou aux opiacés), coma,
- en association avec un dopaminergique hors parkinson (cabergoline, quinagolide), le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone, la pipéraquine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas d'hyperthermie inexpiquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.

Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.

Les symptômes peuvent persister pendant plus d'une semaine après l'arrêt des neuroleptiques oraux et légèrement plus longtemps lorsqu'ils sont associés aux formes LP de ces médicaments.

Avant d'instituer un traitement par le CLOPIXOL, il est utile de vérifier la sensibilité éventuelle du patient à l'aide des formes orales du CLOPIXOL.

Une surveillance particulière chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposant (atteintes cérébrales) peut être conseillée en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.

Une surveillance biologique (transaminases, tests hépatiques) est recommandée chez les alcooliques chroniques et chez les patients ayant présenté antérieurement une atteinte

hépatique sérieuse.

Prudence :

- chez les sujets âgés en raison de leur importante sensibilité (sédation et hypotension),
- dans les affections cardio-vasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension,
- dans les insuffisances rénales ou hépatiques, en raison du risque de surdosage,
- chez les parkinsoniens nécessitant impérativement un traitement neuroleptique.

Allongement de l'intervalle QT

Le zuclopenthixol peut provoquer un allongement de l'espace QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (voir rubrique 4.8).

Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :

- bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
- hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT,
- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par CLOPIXOL doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations sur le suivi cardio-métabolique en vigueur.

Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète et de réajuster éventuellement le traitement antidiabétique.

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par CLOPIXOL et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

Des cas de leucopénies, neutropénies et agranulocytoses ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont le décanoate de zuclopenthixol.

Les antipsychotiques à action prolongée doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments connus pour avoir un potentiel myélosuppressif, car ceux-ci ne peuvent pas être rapidement éliminés par l'organisme.

Personnes âgées

Accident vasculaire cérébral

Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence

Les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue.

CLOPIXOL n'est pas autorisé dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

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

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir "médicaments hypokaliémiants") est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir "médicaments bradycardisants") ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques. Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alphabloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondantes.

Associations contre-indiquées

+ Dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

+ Citalopram, escitalopram

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Hydroxyzine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Dompéridone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Pipéraquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Lévodopa

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélegiline, tolcapone)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Hydroxychloroquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphenazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, arsénieux, diphémanil, disopyramide, dolasetron IV, dronedarone, érythromycine IV, hydroquinidine, mequitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine IV, toremifene, vandétanib, vincamine IV)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métaprolol, nébivolol)

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

Et, risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Bradycardisants

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Hypokaliémiants

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Anagrelide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ciprofloxacine, levofloxacine, norfloxacine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ondansétron

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Lithium

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Autres médicaments atropiniques

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Dapoxetine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

Les données cliniques sont insuffisantes pour conclure.

Il est préférable d'éviter d'utiliser CLOPIXOL au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par CLOPIXOL au cours de la grossesse, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

En effet, les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont CLOPIXOL) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des

symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence anormale, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

Fertilité

L'administration de zuclopenthixol a entraîné une altération de la fertilité chez l'animal (voir rubrique 5.3)

CLOPIXOL peut entraîner une hyperprolactinémie et des troubles de la fonction de la reproduction (voir rubrique 4.8) pouvant avoir un impact sur la fertilité féminine et/ou masculine.

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

L'attention est attirée notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité de ces effets sont plus prononcées en début de traitement et s'estompent par la suite.

Des effets extrapyramidaux peuvent avoir lieu, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables peuvent être contrôlés de façon satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens anticholinergiques.

L'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives et peuvent provoquer leur aggravation. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le zuclopenthixol.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles issues des essais cliniques, des données de la littérature et des notifications spontanées).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

Hypersensibilité, réactions anaphylactiques.

Affections endocriniennes

Hyperprolactinémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Augmentation ou diminution de l'appétit, hyperlipidémie, hyperglycémie, intolérance au glucose.

Affections psychiatriques

Apathie, confusion, diminution de la libido, insomnie, rêves anormaux, dépression, agitation, anxiété, nervosité.

Affections du système nerveux

Convulsion, akathisie, dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie, syndrome extrapyramidal ou parkinsonisme (à type de tremblements, hyperkinésie, hypokinésie, hypertonie, hyperréflexie), trouble de l'élocution, somnolence, syncope, sensation vertigineuse, troubles de la marche, ataxie, hypotonie, syndrome malin des neuroleptiques.

Affections oculaires

Crise oculogyre, trouble de l'accommodation, troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige.
Affections cardiaques	Tachycardie ventriculaire, torsades de pointes, arrêt cardiaque, mort subite inexpliquée.
Affections vasculaires	Hypotension, thromboembolie veineuse (voir rubrique 4.4).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Hypersalivation, bouche sèche, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, constipation parfois opiniâtre.
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique, ictere, hépatite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée, à type de rash, érythème.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rigidité musculaire, torticolis, trismus, myalgie.
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, trouble de la miction.
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6.)
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, galactorrhée, trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, priapisme, troubles de l'orgasme chez la femme, aménorrhée.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hypothermie, fièvre, asthénie, malaise, réaction au site d'injection.
Investigations	Prise ou perte de poids, allongement de l'espace QT, augmentation de la créatine phosphokinase.

L'arrêt brutal du zuclopentixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont : nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes

Somnolence, coma, syndrome extrapyramidal, convulsions, choc, hyperthermie/hypothermie. Des modifications de l'ECG, un allongement de l'espace QT, des torsades de pointes, un arrêt cardiaque et des arythmies ventriculaires ont été rapportés en cas de surdosage en association avec des médicaments connus pour leur effet cardiaque.

Traitement

Surveillance cardiorespiratoire. Ne pas utiliser l'adrénaline car la stimulation des récepteurs ?-adrénergiques peut entraîner une hypotension.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotique – dérivé Thioxanthène, code ATC : N05AF05.

Le zuclopenthixol est un neuroleptique issu de la famille des thioxanthènes.

Il agit en bloquant les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂. Il possède en outre des effets atropiniques et sympatholytiques alpha.

Cliniquement, le zuclopenthixol est un neuroleptique qui se caractérise par :

- un effet antipsychotique et antihallucinatoire,
- un effet sédatif.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable I.M., ester de l'acide décanoïque du zuclopenthixol, dissous dans une huile végétale fluide, assure une libération lente et régulière de la substance active à partir du point d'injection et, par conséquent, une action prolongée.

La concentration sérique maximale en zuclopenthixol est atteinte au bout d'une semaine environ après l'injection.

Il existe une corrélation significative entre la dose administrée et les concentrations sériques obtenues. La demi-vie estimée pour la libération à partir du dépôt est de 19 jours.

On peut espacer les injections jusqu'à quatre semaines.

Des faibles quantités de produit peuvent passer la barrière placentaire et on a aussi décelé sa présence dans le lait maternel.

Le métabolisme du zuclopenthixol suit essentiellement trois voies :

- sulfoxydation,
- N-désalkylation de la chaîne latérale,
- glucuro-conjugaison.

L'excrétion est essentiellement fécale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité pour la reproduction

Un retard à l'accouplement et une diminution du taux de conception ont été notés chez des rats traités à des doses inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle). Chez le chien, une perturbation du cycle ovarien et une altération de la spermiogenèse étaient rapportés à 5 fois la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle).

Des études de toxicité pour le développement embryofœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Dans une étude de développement péri-/postnatal conduite chez le rat, une augmentation du nombre de mort-nés,

une réduction de la survie des nouveau-nés et un retard de développement des nouveau-nés étaient rapportés à des doses inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Huile de coco hydrogénée*.

*Composition de l'huile de coco hydrogénée (viscoléo) : mélange de triglycérides d'acides gras saturés à courte chaîne, principalement en C8 (acide caprylique) et C10 (acide caprique).

6.2. Incompatibilités

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

Utiliser uniquement des seringues en verre.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture : Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule (verre). Boîte de 1 ou 10.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

LUNDBECK SAS

TOUR W, 102 TERRASSE BOIELDIEU
92800 PUTEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• 34009 329 480 6 2 : 1 ml en ampoule (verre). Boîte de 1.

• 34009 329 481 2 3 : 1 ml en ampoule (verre). Boîte de 10.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I