Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3511

BUENOS AIRES, 14 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021857-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante LUNDBECK A/S - DINAMARCA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CLOPIXOL DEPOT / ZUCLOPENTIXOL, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 200 mg/ml; 500 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 42.756.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 213 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3511

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 180 a 212, desglosando de fojas 180 a 190, para la Especialidad Medicinal denominada CLOPIXOL DEPOT / ZUCLOPENTIXOL, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 200 mg/ml; 500 mg/ml, propiedad de la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante LUNDBECK A/S - DINAMARCA, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.756 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-021857-11-6

DISPOSICIÓN Nº 3511

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

A.N.M.A.T. FOLIO 180

CLOPIXOL® DEPOT
ZUCLOPENTIXOL, como Decanoato
Inyectable

Elaborado en Dinamarca
Venta Bajo Receta Archivada

Composición Cuali-Cuantitativa
Cada ml de **CLOPIXOL® Depot 200 mg** inyectable contiene:
Zuclopentixol Decanoato 200 mg, Triglicéridos Saturados de Cadena Media csp 1 ml.
Cada ml de **CLOPIXOL® Depot 500 mg** inyectable contiene:
Zuclopentixol Decanoato 500 mg, Triglicéridos Saturados de Cadena Media csp 1 ml.

Acción Terapéutica
Neurolépticos (antipsicóticos)
Código ATC: N 05 AF 05

Indicaciones Terapéuticas
Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (según DSM IV).

Posología Y Forma De Administración
Adultos
La dosis y el intervalo entre inyecciones deben ajustarse individualmente de acuerdo con el estado del paciente, a fin de obtener la máxima supresión de síntomas psicóticos con un mínimo de efectos secundarios.

Zuclopentixol decanoato 200 mg/ml
En el tratamiento de mantenimiento, el rango de dosificación habitualmente es de 200-400 mg (1-2 ml) cada dos a cuatro semanas.

Algunos pacientes pueden necesitar dosis mayores o intervalos más cortos entre inyecciones. Los volúmenes de inyección que excedan 2 ml deben dividirse para su aplicación en 2 sitios.

Si se requieren volúmenes de más de 2-3 ml de la solución de 200 mg/ml, es preferible usar la solución más concentrada (zuclopentixol decanoato 500 mg/ml).

Zuclopentixol decanoato 500 mg/ml
El rango de dosis es 250 (0,5 ml) -750 mg (½-1½ ml) cada una a cuatro semanas.

Si el paciente está en tratamiento con zuclopentixol oral (CLOPIXOL comprimidos Recubiertos o Gotas Orales) o zuclopentixol acetato i.m. (CLOPIXOL Acuphase) y necesita cambiar al tratamiento de mantenimiento con CLOPIXOL Depot (zuclopentixol decanoato), se recomienda utilizar la siguiente guía:

1) Cambio de zuclopentixol oral a zuclopentixol decanoato
x mg vía oral diarios es equivalente a 8x mg de decanoato cada 2 semanas.
x mg vía oral diarios es equivalente a 16x mg de decanoato cada 4 semanas.

Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica

Por ejemplo:
25 mg vía oral / día es equivalente a 200 mg de decanoato cada 2 semanas
30 mg vía oral / día es equivalente a 500 mg de decanoato cada 4 semanas.

Zuclopentixol oral deberá continuarse durante la primera semana después de la primera inyección de CLOPIXOL Depot, pero en dosis decrecientes.

2) Cambio de zuclopentixol acetato a zuclopentixol decanoato
Concomitantemente con la (última) inyección de zuclopentixol acetato (100 mg), administrar 200-400 mg (1-2 ml) de zuclopentixol decanoato 200 mg/ml por vía intramuscular y repetir cada segunda semana. Pueden requerirse dosis mayores o intervalos más cortos.

Zuclopentixol acetato y zuclopentixol decanoato se pueden mezclar en una jeringa y administrar en una única inyección (co-inyección).

Los pacientes que cambien de otras preparaciones depot deberán recibir una dosis en la relación de 200 mg de zuclopentixol decanoato equivalentes a 25 mg flufenazina decanoato, a 40 mg de cis(Z)-flupentixol decanoato, o a 50 mg de haloperidol decanoato.

Las dosis posteriores de zuclopentixol decanoato y el intervalo entre inyecciones deberán ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente.

Pacientes ancianos
Los pacientes ancianos deben recibir dosis en el extremo inferior del rango de dosificación.

Niños
Por falta de experiencia clínica, Clopixol Depot no se recomienda para uso pediátrico.

Función renal reducida
Clopixol Depot se puede administrar en las dosis usuales a pacientes con función renal reducida.

Función hepática reducida
Dosificar con precaución y, de ser posible, se aconseja determinar los niveles en suero.

Forma de administración
Clopixol Depot se administra por inyección intramuscular en el cuadrante superior externo de la región glútea. Los volúmenes de inyección que excedan 2 ml deben dividirse para su aplicación en 2 sitios. La tolerabilidad local es buena.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, (ver sección Composición Cuali-Cuantitativa).

Colapso circulatorio, nivel deprimido de conciencia por cualquier causa (p. ej., intoxicación con alcohol, barbitúricos u opiáceos), coma.

Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso
La posibilidad de desarrollo del síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez muscular, fluctuación del nivel de conciencia, inestabilidad del sistema nervioso autónomo)

Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.P. N° 1
Página 2 de 11

existe con cualquier neuroléptico. El riesgo es posiblemente mayor con los agentes más potentes. Los pacientes con síndrome cerebral orgánico preexistente, retardo mental y abuso de opiáceos y alcohol predominan entre los casos fatales.

Tratamiento: Discontinuación del neuroléptico. Tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Dantrolene y bromocriptina pueden ser de utilidad.

Los síntomas pueden persistir durante más de una semana después de discontinuar los neurolépticos orales y durante un período un poco más prolongado con las formas depot de los fármacos.

Al igual que otros neurolépticos, zuclopentixol decanoato debe usarse con precaución en pacientes con síndrome cerebral orgánico, convulsiones y enfermedad hepática avanzada.

Como está descripto con otros antipsicóticos, zuclopentixol decanoato puede modificar las respuestas a la insulina y la glucosa, requiriendo el ajuste de la terapia antidiabética en pacientes diabéticos.

Los pacientes en tratamiento crónico, particularmente con dosis altas, deben ser monitoreados estrechamente y evaluar periódicamente la posibilidad de reducir la dosificación de mantenimiento.

Al igual que otras drogas de la clase terapéutica de los antipsicóticos, zuclopentixol puede causar prolongación del intervalo QT. La prolongación persistente de los intervalos QT puede aumentar el riesgo de arritmias malignas. Por lo tanto, zuclopentixol debe usarse con precaución en individuos susceptibles (con hipopotasemia, hipomagnesemia o predisposición genética) y en pacientes con historia de trastornos cardiovasculares, p. ej., prolongación del QT, bradicardia significativa (<50 latidos por minuto), infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmias cardíacas. Debe evitarse el tratamiento concomitante con otros antipsicóticos (ver sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (VTE) con drogas antipsicóticas. Como los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de VTE, antes y durante el tratamiento con zuclopentixol hay que identificar todos los posibles factores de riesgo de VTE y adoptar las medidas preventivas correspondientes.

Ancianos

Accidente Cerebrovascular
Con algunos antipsicóticos atípicos se ha observado en estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo un aumento de aproximadamente tres veces del riesgo de eventos adversos cerebrovasculares en la población con demencia. Se desconoce el mecanismo de este riesgo aumentado. No es posible excluir un riesgo aumentado con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Zuclopentixol decanoato debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Mortalidad aumentada en ancianos con demencia
Datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que los ancianos con demencia tratados con antipsicóticos tienen un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación

Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.P. N° 10741

con los no tratados. Son insuficientes los datos como para obtener una estimación precisa de la magnitud del riesgo, y se desconoce la causa del riesgo aumentado.

Zuclopentixol decanoato no está aprobado para el tratamiento de alteraciones del comportamiento asociadas a la demencia.

Interacción Con Otros Productos Medicinales Y Otras Formas De Interacción
Combinaciones que requieren precauciones de uso
Zuclopentixol decanoato puede aumentar el efecto sedante del alcohol y los efectos de los barbitúricos y otros depresores del sistema nervioso central.

Los neurolépticos pueden aumentar o reducir el efecto de drogas antihipertensivas; se reduce el efecto antihipertensivo de la guanetidina y compuestos con mecanismo de acción similar.

El uso concomitante de neurolépticos y litio aumenta el riesgo de neurotoxicidad.

Los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos inhiben mutuamente sus respectivos metabolismos.

Zuclopentixol decanoato puede reducir el efecto de la levodopa y de los agentes adrenérgicos.

El uso concomitante de metoclopramida y piperazina aumenta el riesgo de trastornos extrapiramidales.

Como zuclopentixol es metabolizado en parte por CYP2D6, el uso concomitante de drogas que inhiben esta enzima puede reducir la depuración del zuclopentixol.

Los aumentos del intervalo QT asociados al tratamiento antipsicótico pueden verse exacerbados por la coadministración de otras drogas que aumentan significativamente el intervalo QT. Debe evitarse la coadministración de este tipo de drogas. Las clases relevantes incluyen:

- antiarrítmicos clase Ia y III (p. ej., quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina)
- algunos macrólidos (p. ej., eritromicina)
- algunos antihistamínicos (p. ej., terfenadina, astemizol)
- algunos antibióticos quinolónicos (p. ej., gatifloxacina, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y deben evitarse otras drogas individuales con acción conocida de aumento significativo del intervalo QT (p. ej., cisaprida, litio).

Las drogas que causan alteraciones electrolíticas, como los diuréticos tiazídicos (hipopotasemia) y las drogas que aumentan la concentración plasmática de zuclopentixol también deben usarse con precaución, ya que pueden aumentar el riesgo de prolongación del QT y de arritmias malignas (ver sección Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso).

Embarazo Y Lactancia
Embarazo
Zuclopentixol decanoato no debe administrarse durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la paciente supere el riesgo teórico para el feto.

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.P. N° 10741

Los neonatos de madres tratadas con neurolépticos al final del embarazo o durante el parto pueden mostrar signos de intoxicación, como letargo, temblor e hiper-excitabilidad y tener un bajo puntaje de Apgar.

Los estudios de reproducción en animales no mostraron evidencia de aumento de la incidencia de daño fetal ni otros efectos perjudiciales sobre el proceso reproductivo.

Lactancia
Como el zuclopentixol se encuentra en bajas concentraciones en la leche materna, no es probable que afecte al lactante cuando se lo usa en dosis terapéuticas. La dosis ingerida por el lactante es menos del 1% de la dosis materna por peso (en mg/kg). La lactancia se puede continuar durante la terapia con zuclopentixol decanoato si se lo considera de importancia clínica, pero se recomienda observar al lactante, especialmente en las primeras 4 semanas de vida.

Efectos Sobre La Capacidad De Conducir Y Usar Maquinarias
Clopixol Depot es una droga sedante. Los pacientes que reciben una medicación psicotrópica pueden tener cierta disminución de la atención general y la concentración y deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir o usar maquinarias.

Efectos Indeseables
La mayoría de los efectos indeseables son dependientes de la dosis. La frecuencia y severidad son más pronunciadas en la primera etapa del tratamiento y declinan posteriormente durante la continuación del tratamiento.

Pueden aparecer reacciones extrapiramidales, especialmente en los primeros días después de una inyección y en la primera etapa del tratamiento. En la mayoría de los casos, estos efectos secundarios se pueden controlar satisfactoriamente reduciendo la dosis y/o usando drogas antiparkinsonianas. No se recomienda el uso profiláctico de rutina de antiparkinsonianos. Las drogas antiparkinsonianas no atenúan la disquinesia tardía y pueden agravarla. Se recomienda reducir la dosis o, de ser posible, la discontinuación de la terapia con zuclopentixol. En la acatisia persistente, puede ser de utilidad una benzodiacepina o el propranolol.

Las frecuencias están tomadas de la literatura y de reportes espontáneos. Las frecuencias se clasifican en: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), infrecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10000 a <1/1000), muy rara (<1/10000), o desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia, palpitaciones.
	Rara	QT prolongado en el electrocardiograma.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Raro	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Somnolencia, acatisia, hiperquinesia, hipoquinesia.

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741

	Frecuente	Temblor, distonía, hipertonía, mareos, cefalea, parestesia, trastorno de la atención, amnesia, marcha anormal.
	Infrecuente	Disquinesia tardía, hiperreflexia, disquinesia, parkinsonismo, síncope, ataxia, trastorno del habla, hipotonía, convulsión, migraña.
	Muy rara	Síndrome neuroléptico maligno.
Trastornos oculares	Frecuente	Trastorno de la acomodación, visión anormal.
	Infrecuente	Crisis oculogira, midriasis.
Trastornos auditivos y laberínticos	Frecuente	Vértigo.
	Infrecuente	Hiperacusia, zumbidos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Congestión nasal, disnea.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Sequedad bucal.
	Frecuente	Hipersecreción salival, constipación, vómitos, dispepsia, diarrea.
	Infrecuente	Dolor abdominal, náuseas, flatulencia.
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Trastorno de la micción, retención urinaria, poliuria.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis, prurito.
	Infrecuente	Rash, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, seborrea, dermatitis, púrpura.
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia.
	Infrecuente	Rigidez muscular, trismus, tortícolis.
Trastornos endocrinos	Raro	Hiperprolactinemia.

Marcela E. Roberti
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.P. N° 10741

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Aumento del apetito, aumento del peso.
	Infrecuente	Disminución del apetito, disminución del peso.
	Raro	Hiperglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperlipidemia.
Trastornos vasculares	Infrecuente	Hipotensión, oleadas de calor.
	Muy raro	Tromboembolismo venoso.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, malestar, dolor.
	Infrecuente	Sed, hipotermia, pirexia.
Trastornos del sistema inmunitario	Raro	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
Trastornos hepato-biliares	Infrecuente	Pruebas anormales de función hepática.
	Muy raro	Hepatitis colestásica, ictericia.
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Infrecuente	Trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, trastorno del orgasmo femenino, sequedad vulvovaginal.
	Raro	Ginecomastia, galactorrea, amenorrea, priapismo.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio, depresión, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, agitación, libido disminuida.
	Infrecuente	Apatía, pesadillas, libido aumentada, estado confusional.

Como con otras drogas pertenecientes a la clase terapéutica de los antipsicóticos, con zuclopentixol decanoato se han comunicado casos aislados de prolongación del QT, arritmias ventriculares – fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, Torsade de Pointes y muerte súbita inexplicada (ver sección Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso).

La discontinuación abrupta de zuclopentixol decanoato puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Los más comunes son náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, rinorrea, sudoración, mialgias, parestesias, insomnio, inquietud, ansiedad y agitación. Los pacientes también pueden experimentar vértigo, sensaciones alternadas de calor y frío y temblor. Los síntomas generalmente comienzan de 1 a 4 días después de la interrupción y ceden en 7 a 14 días.

Marcela E. Rosset
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741

Sobredosis
Por la forma de administración, es improbable que ocurran síntomas de sobredosificación.

Síntomas
Somnolencia, coma, trastornos del movimiento, convulsiones, shock, hipertermia/hipotermia.

Se han reportado cambios en el ECG, prolongación del QT, Torsade de Pointes, paro cardíaco y arritmias ventriculares con la administración de sobredosis junto con drogas con efectos cardíacos conocidos.

Tratamiento
El tratamiento es sintomático y de apoyo. Deben instituirse medidas de apoyo ventilatorio y cardiovascular. No debe usarse epinefrina (adrenalina) por la posibilidad de acentuar la hipotensión arterial. Las convulsiones se pueden tratar con diazepam y los síntomas de trastornos del movimiento con biperiden.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Fernández: (01) 4801-7767.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Propiedades Farmacológicas
Propiedades Farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Zuclopentixol es un neuroléptico del grupo de los tioxantenos.

El efecto antipsicótico de los neurolépticos está asociado a su acción de bloqueo del receptor de dopamina, pero posiblemente también contribuye el bloqueo del receptor de 5-HT (5-hidroxitriptamina). *In vitro*, zuclopentixol tiene alta afinidad por los receptores dopamínicos D_1 y D_2, por los α_1-adrenoceptores y los receptores 5-HT_2, pero carece de afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos. Tiene débil afinidad por el receptor histamínico (H_1) y carece de actividad bloqueadora del α_2-adrenoceptor.

In vivo, la afinidad por los sitios de unión a D_2 predomina sobre la afinidad por los receptores D_1. Zuclopentixol ha demostrado ser un potente neuroléptico en todos los estudios de comportamiento de actividad neuroléptica (bloqueo del receptor dopamínico). En los modelos de ensayo in vivo hay correlación entre la afinidad por los sitios de unión dopamínicos D_2 y las dosis orales diarias promedio del antipsicótico.

Como la mayoría de los otros neurolépticos, zuclopentixol aumenta el nivel de prolactina en suero.

Estudios farmacológicos demostraron claramente que zuclopentixol decanoato en aceite tiene un prolongado efecto neuroléptico y que la cantidad de droga necesaria para mantener determinado efecto durante un período prolongado es considerablemente menor con la preparación depot que con la administración oral diaria de zuclopentixol. En términos de uso clínico, los hallazgos de los estudios farmacológicos pueden indicar que con la preparación

Mariela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741

depot se puede obtener un prolongado efecto neuroléptico sin sedación manifiesta. Asimismo, cabe esperar un bajo riesgo de interferencia con los anestésicos.

Eficacia clínica
En el uso clínico, zuclopentixol decanoato está destinado al tratamiento de mantenimiento de pacientes psicóticos. También se han obtenido resultados positivos en el manejo de pacientes mentalmente disminuidos hiperactivos y agresivos.

Zuclopentixol decanoato induce una sedación transitoria dependiente de la dosis. Sin embargo, si el paciente pasa de zuclopentixol oral o de zuclopentixol acetato i.m. a tratamiento de mantenimiento con zuclopentixol decanoato, la sedación no representará un problema. La tolerancia al efecto sedante inespecífico se desarrolla rápidamente.

Zuclopentixol decanoato es especialmente útil en el tratamiento de pacientes agitados, inquietos, hostiles o agresivos.

Zuclopentixol decanoato permite el tratamiento continuo, especialmente en pacientes que pueden no cumplir con la toma de la medicación oral prescripta. De este modo, zuclopentixol decanoato previene las frecuentes recaídas por incumplimiento en pacientes que reciben medicación oral.

Propiedades Farmacocinéticas
Absorción
Por esterificación del zuclopentixol con ácido decanoico, zuclopentixol se convierte en una sustancia altamente lipofílica, zuclopentixol decanoato. Disuelto en aceite e inyectado por vía intramuscular, el éster se difunde en forma bastante lenta del aceite a la fase acuosa del organismo, donde es rápidamente hidrolizado, liberando el zuclopentixol activo.

Después de la inyección intramuscular, la concentración máxima en suero se alcanza en 3-7 días. Con una semivida estimada de 3 semanas (que refleja la liberación del depot), las condiciones de estado estacionario se alcanzarán al cabo de unos 3 meses de administración repetida.

Distribución
El volumen de distribución aparente $(V_d)_\beta$ es de aproximadamente 20 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 98-99%.

Biotransformación
El metabolismo de zuclopentixol se produce por tres vías principales: sulfoxidación, N-dealquilación de la cadena lateral y conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos carecen de actividad psicofarmacológica. En el cerebro y otros tejidos, zuclopentixol predomina sobre sus metabolitos.

Eliminación
La semivida de eliminación $(T_{½\,\beta})$ de zuclopentixol es de aproximadamente 20 horas y la depuración sistémica promedio (Cl_s) es de aproximadamente 0,86 l/min.

Zuclopentixol se excreta principalmente por material fecal, pero en cierto grado (aproximadamente 10 %) por la orina. Sólo alrededor del 0,1 % de la dosis se excreta sin modificar por orina, lo que significa que la carga renal de la droga es insignificante.

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.P. N° 10741

En madres que amamantan, zuclopentixol se excreta en pequeñas cantidades por la leche. En estado estacionario, la relación promedio predosis de conc. en la leche/conc. en suero de las mujeres tratadas por vía oral o con el decanoato fue de aproximadamente 0,29.

Linealidad
La cinética es lineal. El nivel promedio en suero en estado estacionario pre-inyección correspondiente a una dosis de 200 mg de zuclopentixol decanoato cada 2 semanas es de aproximadamente 10 ng/ml (25 nmol/l).

Pacientes ancianos
Los parámetros farmacocinéticos son esencialmente independientes de la edad de los pacientes.

Función renal reducida
Sobre la base de las características de eliminación indicadas es razonable suponer que la función renal reducida probablemente no tendrá mucha influencia sobre los niveles séricos de la droga madre.

Función hepática reducida
No se dispone de datos.

Polimorfismo
Una investigación in vivo demostró que parte de las vías metabólicas están sujetas a polimorfismo genético oxidativo esparteína/debrisoquina (CYP2D6).

Relación farmacocinética / farmacodinámica
Se sugiere una concentración sérica pre-inyección de 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) y una fluctuación máx./mín. <2,5 como guía para el tratamiento de mantenimiento pacientes esquizofrénicos con enfermedad de grado leve-moderado. Farmacocinéticamente, una dosis de 200 mg/2 semanas o de 400 mg/4 semanas de zuclopentixol decanoato es equivalente a una dosis oral diaria de 25 mg de zuclopentixol.

Datos De Seguridad Preclínica
Toxicidad aguda
Zuclopentixol tiene baja toxicidad aguda.

Toxicidad crónica
En estudios de toxicidad crónica no hubo hallazgos relevantes para el uso terapéutico de zuclopentixol.

Toxicidad reproductiva
Sobre la base de los datos de los estudios de toxicidad reproductiva, no hay motivo de preocupación especial por el uso de zuclopentixol en mujeres en edad fértil. No obstante, en un estudio peri/postnatal en ratas, dosis de 5 y 15 mg/kg/día resultaron en un incremento de fetos nacidos muertos, supervivencia reducida de las crías y retardo del desarrollo de las crías. No es clara la significación clínica de estos hallazgos, siendo posible que el efecto sobre las crías fuera debido al descuido de las madres que fueron expuestas a dosis de zuclopentixol que produjeron toxicidad materna.

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.P. N° 10741

Mutagénesis y carcinogénesis
Zuclopentixol no tiene potencial mutagénico ni carcinogénico. En un estudio de oncogénesis en ratas, la dosis de 30 mg/kg/día durante dos años (dosis máxima) resultó en ligeros aumentos no estadísticos de la incidencia de adenocarcinomas mamarios, adenomas de islotes pancreáticos, carcinomas en hembras y carcinomas parafoliculares de tiroides. El ligero aumento de la incidencia de estos tumores es un hallazgo frecuente con antagonistas D_2, que aumentan la secreción de prolactina cuando se los administra a ratas. Las diferencias fisiológicas entre ratas y humanos con respecto a la prolactina hacen incierta la significación clínica de estos hallazgos, aunque se acepta que no son predictores de riesgo oncogénico en pacientes.

Toxicidad local
Con las inyecciones de soluciones acuosas de neurolépticos, incluido zuclopentixol, se observa lesión muscular local. El daño muscular es mucho mayor con las soluciones acuosas de neurolépticos que con las soluciones oleosas de zuclopentixol acetato y zuclopentixol decanoato.

Incompatibilidades
Zuclopentixol decanoato solamente se puede mezclar con zuclopentixol acetato, que también está disuelto en triglicéridos de cadena intermedia (Farmacopea Europea).

Zuclopentixol decanoato no debe mezclarse con formulaciones depot con aceite de sésamo como vehículo, ya que produciría cambios definidos en las propiedades farmacocinéticas de las preparaciones.

Precauciones Especiales De Almacenamiento
Conservar a menos de 25°C.
Mantener las ampollas en la caja para protegerlas de la luz.

Presentación
CLOPIXOL® Depot 200 mg/ml inyectable se presenta en envases conteniendo 1 y 50 ampollas de 1 ml, siendo este último de uso exclusivo hospitalario. Envase conteniendo 1 vial x 10 ml de uso exclusivo hospitalario.
CLOPIXOL® Depot 500 mg/ml inyectable se presenta en envases conteniendo 1, 5 y 50 ampollas de 1 ml, siendo este último de uso exclusivo hospitalario.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.
No deje este ni ningún otro medicamento al alcance de los niños.

Elaborado por: H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500, Valby, Dinamarca.
Importado y comercializado por: Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553 (C1427CNF) CABA.
Dirección Técnica: Marcela E. Rosenfeld, Farmacéutica.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.756
Este prospecto fue aprobado el.....

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.N. N° 10741