

cisordinol[®] depot

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

cisordinol[®] depot

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene 200 mg de zuclopentixol (DCI) decanoato.

FORMA FARMACEUTICA

Inyectable.

DATOS CLINICOS

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la esquizofrenia crónica y subcrónica especialmente en pacientes en los que existe dificultad de establecer un cumplimiento por vía oral.

Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis y el intervalo de administración deberá ajustarse individualmente, para alcanzar una supresión máxima de los síntomas psicóticos con un mínimo de efectos indeseados.

En el tratamiento de mantenimiento, las dosis oscilarán entre 200 y 400 mg cada 2 a 4 semanas. Algunos pacientes pueden necesitar dosis superiores o intervalos inferiores entre las dosis.

La dosis máxima recomendada es de 600 mg (3ml) por semana.

Cuando se cambie el tratamiento de zuclopentixol oral o acetato de zuclopentixol intramuscular a tratamiento de mantenimiento con decanoato de zuclopentixol se seguirán las siguientes directrices:

1) Cambio de zuclopentixol oral a decanoato de zuclopentixol

25 mg /día por vía oral equivalen a 200 mg de decanoato de zuclopentixol cada 2 semanas.

25 mg /día por vía oral equivalen a 400 mg de decanoato de zuclopentixol cada 4 semanas.

2) Cambio de acetato de zuclopentixol a decanoato de zuclopentixol

Simultáneamente con la (última) inyección de acetato de zuclopentixol (100 mg), se administrarán 200-400 mg (1-2 ml) de decanoato de zuclopentixol 200 mg/ml. Las inyecciones de decanoato de zuclopentixol se repetirán cada 2 semanas. Algunos pacientes pueden necesitar dosis superiores o intervalos inferiores entre las dosis. El acetato de zuclopentixol y el decanoato de zuclopentixol pueden mezclarse en una jeringa y administrarse como una sola inyección intramuscular (coinyección).

Los pacientes que hayan seguido tratamiento con otros neurolépticos depot recibirán una dosis de decanoato de zuclopentixol según la relación: 200 mg de decanoato de zuclopentixol equivalen a 25 mg de decanoato de flufenacina. Las subsiguientes dosis de decanoato de zuclopentixol y los intervalos entre las inyecciones se ajustarán según la respuesta del paciente.

Pautas posológicas especiales

Reducción de la función renal

El decanoato de zuclopentixol puede administrarse a las dosis habituales en pacientes con reducción de la función renal.

Reducción de la función hepática

Se recomienda una dosificación cuidadosa y, si es posible, determinaciones de los niveles séricos del fármaco.

Niños

No se recomienda su utilización en niños, debido a la falta de experiencia clínica.

Forma de administración

El decanoato de zuclopentixol se administra por inyección intramuscular en el cuadrante superior y externo de la región glútea. Cuando el volumen de inyección sea superior a 2 ml, deberá repartirse en dos zonas de inyección diferentes. Por tratarse de un preparado inyectable con vehículo oleoso, se recomienda efectuar una aspiración antes de administrar el medicamento, para así descartar la posibilidad de inyección intravascular. La tolerabilidad local es buena.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a los tioxantenos en general. Insuficiencia circulatoria, cualquier depresión del sistema nervioso central independientemente de su origen (intoxicaciones por alcohol, barbitúricos u opiáceos), estados comatosos, discrasias sanguíneas, feocromocitoma.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que otros neurolépticos, el zuclopentixol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades orgánicas cerebrales, enfermedad de Parkinson, desórdenes convulsivos (epilepsia), enfermedad cardiovascular o arritmia, enfermedad hepática o respiratoria avanzadas.

Si bien no hay ninguna evidencia que sugiera que el empleo de zuclopentixol puede dar origen a problemas especiales en pacientes con hipotiroidismo, tirotoxicosis, miastenia gravis o hipertrofia prostática, en tales casos deben observarse las mismas precauciones que con el resto de neurolépticos.

De igual manera, deberá utilizarse con precaución en pacientes ancianos en situación crítica o con riesgo de padecer hipotermia, y en aquellos pacientes con historia personal o familiar de glaucoma de ángulo cerrado.

Los pacientes que sigan tratamiento a largo plazo, especialmente aquellos tratados a dosis elevadas, deben ser monitorizados con especial atención, evaluándose clínicamente de forma periódica para determinar si es posible una disminución de la dosis.

En los tratamientos con neurolépticos es posible el desarrollo de un síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez, fluctuaciones del estado de vigilia, inestabilidad del sistema nervioso autónomo). Los pacientes con un síndrome cerebral orgánico, retardo mental y aquellos con historia de abuso de opiáceos o alcohol presentan una incidencia mayor de casos con desenlace mortal.

El tratamiento del síndrome neuroléptico maligno se basa en la retirada del neuroléptico, tratamiento sintomático y medidas de soporte vital. Puede administrarse bromocriptina. Los síntomas pueden persistir durante un período superior a una semana desde la interrupción del tratamiento oral, y por un período más prolongado cuando el síndrome neuroléptico maligno se asocia a las formas depot del fármaco.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El decanoato de zuclopentixol puede potenciar el efecto sedante del alcohol y el efecto de los barbitúricos y otros depresores del sistema nervioso central. Los neurolépticos pueden incrementar o disminuir el efecto de algunos fármacos antihipertensivos. El efecto antihipertensivo de la guanetidina y otros fármacos con un mecanismo de acción semejante se ve disminuido por el decanoato de zuclopentixol. El uso concomitante de neurolépticos y litio aumenta el riesgo de neurotoxicidad. Los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos inhiben mutuamente su metabolismo. El decanoato de zuclopentixol puede disminuir el efecto de la levodopa y de fármacos adrenérgicos. Administrado junto a metoclopramida y piperacina aumenta el riesgo de reacciones extrapiramidales.

Embarazo y lactancia

El decanoato de zuclopentixol no debe administrarse durante el embarazo, excepto en aquellos casos en los que el beneficio esperado para la paciente supere al riesgo teórico para el feto.

Los estudios de reproducción animal no han aportado evidencia de un aumento de la incidencia de daño fetal ni otros efectos deletéreos en el proceso de reproducción.

Se desaconseja la lactancia materna en pacientes en tratamiento con zuclopentixol.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

El decanoato de zuclopentixol es un fármaco sedante.

Los pacientes que reciben fármacos psicotrópicos pueden presentar alteraciones en la capacidad de concentración y estado de atención, sea debido a la enfermedad de base, a la medicación o a ambas. Los pacientes que reciban tratamiento con decanoato de zuclopentixol deberán tenerlo en cuenta en caso de que deban conducir automóviles o manejar maquinaria peligrosa.

Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas son dependientes de la dosis. La frecuencia y severidad de las mismas son más pronunciadas en la fase inicial de tratamiento y disminuyen durante el tratamiento crónico.

En ensayos clínicos se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Dosis de 200-400 mg/2-4 semanas

Frecuentes (≥ 5%)

Sistema nervioso central y periférico: pueden presentarse efectos extrapiramidales, especialmente durante los primeros días después de una inyección y en la fase inicial de tratamiento. En la mayoría de los casos, las reacciones adversas pueden controlarse satisfactoriamente con una reducción de la dosis y/o administrando fármacos antiparkinsonianos. Se desaconseja el uso profiláctico rutinario de fármacos antiparkinsonianos. En casos de acatisia persistente puede ser de utilidad la administración de una benzodiacepina o propranolol. Se ha descrito la aparición de los siguientes síntomas extrapiramidales: parkinsonismo (11%), hipercinesia (= acatisia) (3,8%), hipocinesia (2,4%), distonía (1,2%), temblor (0,8%), rigidez (0,6%).

Psiquiátricos: somnolencia (10%).

Aparato digestivo: sequedad de boca (6%).

Generales: fatiga (6%).

Infrecuentes (1-4%)

Sistema nervioso central y periférico: mareo (2%), cefalea (1,7%).

Alteraciones oculares: alteraciones en la acomodación (1,4%).

Aparato digestivo: aumento de la salivación (1,4%), constipación (1,2%), dispepsia/náuseas/vómitos (1,7%).

Sistema cardiovascular, general: hipotensión postural (1%).

Raras (< 1%)

Piel y anexos: sudoración aumentada, rash.

Sistema cardiovascular, general: hipotensión.

Sistema metabólico-nutricional: aumento de peso.

Sistema cardiovascular: taquicardia/palpitaciones.

Aparato urogenital: incontinencia/retención urinarias.

Dosis elevadas (mínimo de 360 mg por semana, hasta 1600 mg por inyección)

Frecuentes (\geq 5%)

Sistema nervioso central y periférico: trastornos extrapiramidales: hipocinesia (22%), temblor (19%), parkinsonismo (8%), hipercinesia (3,8%), distonía (1,5%), mareo (9%).

Alteraciones oculares: alteraciones en la acomodación (6%).

Psiquiátricos: aumento del apetito (18%), somnolencia (14%).

Aparato digestivo: constipación (12%), aumento de la salivación (8%), sequedad de boca (8%).

Sistema cardiovascular, general: hipotensión (10%).

Generales: astenia (19%).

Infrecuentes (1-4%)

Sistema nervioso central y periférico: convulsiones (1,5%), cefalea (1,5%).

Psiquiátricos: alteraciones de la libido (1,5%).

Aparato digestivo: dispepsia/náuseas/vómitos (3%).

Trastornos de la reproducción, femeninos: amenorrea/galactorrea (3%) (1000-1600 mg por inyección).

En algunos pacientes en tratamientos a largo plazo puede aparecer discinesia tardía. Los fármacos antiparkinsonianos no alivian estos síntomas y, en algunos casos, pueden intensificarlos. Se recomienda en estos casos una reducción de la dosis o, en caso de ser posible, la interrupción del tratamiento.

Se ha comunicado la aparición de síndrome neuroléptico maligno.

Igualmente se ha reportado con poca frecuencia alteraciones en las pruebas de función hepática, en todos los casos leves y transitorias.

Se han notificado casos aislados de hepatitis y/o ictericia en los que el zuclopentixol podría haber estado involucrado.

Sobredosificación

Debido a la forma de administración del fármaco es difícil que se produzca sobredosificación del mismo.

Síntomas: Somnolencia, coma, síntomas extrapiramidales, convulsiones, shock, hiper o hipotermia.

Tratamiento: El tratamiento es sintomático y de soporte. Se establecerán medidas de soporte de los sistemas cardiovascular y respiratorio. No debe utilizarse epinefrina, debido al riesgo de reducción de la presión arterial. En caso de presentarse convulsiones, deberán ser tratadas con diazepam. Los síntomas extrapiramidales pueden controlarse con biperideno.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El zuclopentixol es un neuroléptico perteneciente al grupo de los tioxantenos.

El efecto antipsicótico de los neurolépticos está relacionado con su efecto de bloqueo de los receptores dopaminérgicos, pero posiblemente interviene también en este efecto un bloqueo de los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). *In vitro*, el zuclopentixol presenta una elevada afinidad para los receptores D-1 y D-2 de la dopamina, por los adrenorreceptores α_1 , y por los receptores 5-HT₂, sin presentar afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos. Presenta una débil afinidad por los receptores histaminérgicos H₁, y ninguna capacidad de bloqueo de los receptores adrenérgicos α_2 .

In vivo, la afinidad por los receptores D-2 es superior a la afinidad por los receptores D-1. El zuclopentixol ha demostrado ser un potente neuroléptico en todos los modelos experimentales de actividad neuroléptica (bloqueo de receptores dopaminérgicos). Se ha encontrado una correlación entre los modelos experimentales *in vivo*, la afinidad por los receptores D-2 dopaminérgicos *in vitro* y la dosis media oral diaria con acción antipsicótica.

Al igual que la mayoría de los fármacos neurolépticos, el zuclopentixol aumenta los niveles séricos de prolactina.

Los estudios farmacológicos han demostrado que el decanoato de zuclopentixol disuelto en aceite vegetal produce un efecto neuroléptico prolongado y que la cantidad de fármaco necesaria para mantener un determinado efecto durante un largo intervalo de tiempo es considerablemente menor con la preparación depot que con la administración oral diaria de zuclopentixol. En la práctica clínica, los hallazgos de los estudios farmacológicos indican que se puede obtener gracias a la preparación depot un efecto neuroléptico prolongado sin sedación importante. Por otra parte, el riesgo de interacción farmacológica con los anestésicos es bajo.

El decanoato de zuclopentixol está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes psicóticos crónicos.

El decanoato de zuclopentixol induce una sedación transitoria dependiente de la dosis. Sin embargo, si el paciente inicia un tratamiento de mantenimiento con decanoato de zuclopentixol a partir de un tratamiento con zuclopentixol oral o con acetato de zuclopentixol por vía intramuscular, no se presentará esta sedación. Los pacientes tratados con zuclopentixol desarrollan rápidamente tolerancia a este efecto sedante inespecífico.

El decanoato de zuclopentixol es particularmente útil en el tratamiento de pacientes agitados, inquietos, hostiles o agresivos.

El decanoato de zuclopentixol permite un tratamiento continuado, especialmente en aquellos pacientes que no son cumplidores en el seguimiento del tratamiento con medicación oral. El decanoato de zuclopentixol previene las recaídas frecuentes que sufren los pacientes que siguen tratamiento con medicación oral, debido a la falta de cumplimiento del mismo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El zuclopentixol ha sido convertido, mediante la esterificación con ácido decanoico, en una sustancia altamente lipófila, el decanoato de zuclopentixol. Cuando el éster es disuelto en un aceite vegetal e inyectado por vía intramuscular, el decanoato de zuclopentixol difunde bastante lentamente desde la fase oleosa a la fase acuosa del organismo, donde es rápidamente hidrolizado liberando el principio activo, el zuclopentixol.

Tras una inyección intramuscular se alcanza una concentración máxima plasmática en un periodo de entre 3 a 7 días. Con una vida media estimada de 3 meses (que refleja la liberación de zuclopentixol a partir de la formulación depot), las concentraciones de estado de equilibrio se alcanzan tras 3 meses de administración repetida.

Distribución

El volumen de distribución aparente es de alrededor de 20 l/kg. La fijación a proteínas plasmáticas es del 98-99%.

Metabolismo

El metabolismo del zuclopentixol sigue tres vías metabólicas: sulfoxidación, N-dealquilación de cadena lateral y glucurono conjugación. Los metabolitos carecen de actividad farmacológica. La concentración de zuclopentixol en cerebro y en la mayoría de los tejidos corporales es superior a la de sus metabolitos.

Un ensayo in vivo ha demostrado que ciertas vías de metabolización del zuclopentixol presentan polimorfismo genético del tipo de la oxidación esparteína/debrisoquinona.

Eliminación

La vida media de eliminación es de cerca de 20 horas y el aclaramiento sistémico medio es de 0,86 l/min.

El zuclopentixol se excreta fundamentalmente por las heces, pero también (alrededor del 10%) por la orina. Únicamente un 0,1% de la dosis se excreta inalterada por la orina.

En mujeres lactantes el zuclopentixol se secreta en pequeñas cantidades por la leche materna. En mujeres tratadas con zuclopentixol oral o con decanoato, y en el estado de equilibrio, antes de administrar una dosis, la relación concentración leche/ concentración sangre es de 0,29.

La cinética es lineal. La concentración plasmática mínima en el estado de equilibrio correspondiente a una dosis de 200 mg de decanoato de zuclopentixol administrado cada dos semanas es de alrededor de 10 ng/ml (25 nmol/l).

Se sugiere una concentración sérica mínima (aquella medida inmediatamente antes de la administración de una inyección) de 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l), y se sugiere una variación máximo/mínimo menor de 2,5 como referencia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes esquizofrénicos con una intensidad leve o moderada.

Desde un punto de vista farmacocinético, una dosis de decanoato de zuclopentixol de 200 mg cada 2 semanas o de 400 mg cada 4 semanas es equivalente a una dosis oral diaria de 25 mg de zuclopentixol.

Pacientes ancianos

Los parámetros farmacocinéticos son independientes de la edad de los pacientes.

Reducción de la función hepática

No existen datos clínicos en estos pacientes.

Es probable que una reducción leve de la función hepática no produzca ninguna alteración en la farmacocinética de zuclopentixol, mientras que una reducción

moderada o severa de la función hepática puede reducir la tasa de eliminación del fármaco.

Reducción de la función renal

De acuerdo con las características de la eliminación de zuclopentixol reseñadas anteriormente, es razonable asumir que una reducción en la función renal no influya en los niveles séricos del fármaco.

Datos preclínicos sobre seguridad

El zuclopentixol presenta baja toxicidad aguda.

En los estudios de toxicidad crónica no se produjeron hallazgos que indiquen un riesgo en el uso terapéutico de zuclopentixol.

De acuerdo con los datos obtenidos en los estudios de reproducción, no existe ninguna razón para suponer un riesgo en el uso de zuclopentixol en mujeres en edad fértil.

El zuclopentixol no presenta potencial mutagénico o carcinogénico.

La inyección de soluciones acuosas de neurolépticos, incluso de zuclopentixol, provoca daño tisular local en el músculo. El daño muscular es mucho mayor tras la inyección de soluciones acuosas de neurolépticos que tras la inyección de la solución oleosa de decanoato de zuclopentixol.

DATOS FARMACEUTICOS

Relación de excipientes

Aceite vegetal.

Incompatibilidades

El decanoato de zuclopentixol solo se mezclará con el acetato de zuclopentixol, ya que ambos están disueltos en aceite vegetal.

El decanoato de zuclopentixol no deberá mezclarse con formulaciones depot que presentan como vehículo aceite de sésamo, pues la combinación daría lugar a cambios importantes en las propiedades farmacocinéticas de los preparados.

Periodo de validez

3 años.

Precauciones especiales de conservación

Proteger el envase de la luz.

Naturaleza y contenido del recipiente

Ampollas de vidrio incoloro de 1 ml.

Instrucciones de uso/manipulación

Ninguna.

Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización

SOLVAY PHARMA, S.A.

Av. Diagonal, 507

08029-Barcelona