

# **cisordinol<sup>®</sup> acufase**

## **NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**cisordinol<sup>®</sup> acufase**

## **COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ampolla de 1 ml contiene 50 mg de zuclopentixol (DCI) acetato.

## **FORMA FARMACEUTICA**

Inyectable.

## **DATOS CLINICOS**

### **Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la esquizofrenia crónica y subcrónica con crisis agudas, especialmente en pacientes agitados y/o agresivos.

Inicio del tratamiento de la fase aguda.

### **Posología y forma de administración**

#### **Posología**

##### *Adultos*

La dosis deberá ajustarse individualmente en función de la condición clínica del paciente.

Las dosis habituales se encontrarán entre 50 y 150 mg (1-3 ml) por vía intramuscular, repitiendo, si es necesario, la administración tras un intervalo de 2 a 3 días. En algunos pacientes puede ser necesario administrar una inyección adicional dentro de las primeras 24-48 horas tras la primera inyección.

El acetato de zuclopentixol no ha sido desarrollado para un tratamiento a largo plazo, y la duración del tratamiento no debe ser superior a dos semanas. La dosis máxima acumulada durante un curso de tratamiento no debe superar los 400 mg, y el número de inyecciones no debe ser superior a cuatro.

El tratamiento de mantenimiento de los pacientes tratados con acetato de zuclopentixol deberá realizarse con zuclopentixol por vía oral o decanoato de zuclopentixol por vía intramuscular, de acuerdo con las siguientes directrices:

##### *1) Cambio a zuclopentixol oral*

Dos o tres días después de la última inyección de acetato de zuclopentixol, un paciente que ha sido tratado con 100 mg de acetato de zuclopentixol deberá comenzar tratamiento con zuclopentixol oral con dosis de 40 mg diarios, preferiblemente repartidos en tomas divididas. En caso de ser necesario, la dosis puede aumentarse en 10-20 mg cada dos o tres días hasta alcanzar 75 mg/día.

##### *2) Cambio 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).

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

#### *Reducción de la función hepática*

Los pacientes con función hepática comprometida deben recibir la mitad de la dosis habitual, recomendándose, si es posible, la determinación de los niveles séricos de zuclopentixol.

#### *Pacientes ancianos*

La dosis deberá ser reducida en los ancianos. La dosis máxima por inyección será de 100 mg.

#### *Niños*

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

### **Forma de administración**

El acetato de zuclopentixol se administra por inyección intramuscular en el cuadrante superior y externo de la región glútea. 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 periódicamente 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 periodo superior a una semana desde la interrupción del tratamiento oral, y por un periodo 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 acetato 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 acetato de zuclopentixol. El uso concomitante de neurolépticos y litio aumenta el riesgo de neurotoxicidad. Los antidepressivos tricíclicos y los neurolépticos inhiben mutuamente su metabolismo. El acetato 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 acetato 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 acetato 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 acetato 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.

En ensayos clínicos se han descrito las siguientes reacciones adversas:

#### Frecuentes ( $\geq 5\%$ )

*Sistema nervioso central y periférico:* pueden presentarse efectos extrapiramidales.

En la mayoría de los casos, las reacciones adversas pueden controlarse satisfactoriamente administrando fármacos antiparkinsonianos. Se desaconseja el uso profiláctico rutinario de fármacos antiparkinsonianos. Se ha descrito la aparición de los siguientes síntomas extrapiramidales: Rigidez (23%), temblor (18%), hipocinesia (17%), hipercinesia (15%), distonía (13%), discinesia (1%), crisis oculógiras (0,4%). Mareo (18%).

*Alteraciones oculares:* alteraciones en la acomodación (9%).

*Aparato digestivo:* sequedad de boca (22%), aumento de la salivación (6%) .

*Sistema cardiovascular:* Taquicardia/palpitaciones (6%).

#### Infrecuentes (1-4%)

*Sistema nervioso central y periférico:* Parestesias (1,6%).

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

### Raras (< 1%)

*Piel y anexos:* rash/prurito, sudoración aumentada .

*Sistema nervioso central y periférico:* cefalea, convulsiones.

*Aparato digestivo:* náusea, constipación.

*Sistema respiratorio:* rinitis.

*Aparato urogenital:* incontinencia/retención urinarias .

*Trastornos de la reproducción, femeninos:* lactación no puerperal.

Se ha comunicado la aparición de síndrome neuroléptico maligno.

### 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  $\alpha_1$ , y por los receptores 5-HT<sub>2</sub>, sin presentar afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos. Presenta una débil afinidad por los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>, y ninguna capacidad de bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ .

*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 un efecto importante a las 4 horas de la administración parenteral de acetato de zuclopentixol disuelto en aceite vegetal. El efecto aumentó ligeramente en los días 1 a 3 después de la inyección. Durante los días posteriores el efecto disminuye rápidamente.

Una única inyección de acetato de zuclopentixol produce una reducción rápida y significativa de los síntomas psicóticos. La duración del efecto es de 2 a 3 días y, usualmente, una o dos inyecciones son suficientes antes de que el paciente pueda recibir tratamiento oral o depot.

Además de producir una reducción significativa o completa de los síntomas nucleares de la esquizofrenia (alucinaciones, delirio y alteraciones del pensamiento), el zuclopentixol tiene un marcado efecto sobre los síntomas acompañantes, tales como hostilidad, suspicacia, agitación y agresividad.

El zuclopentixol induce una sedación transitoria dependiente de la dosis . Sin embargo, esta sedación inicial suele ser de utilidad en la fase aguda de la enfermedad, pues

tranquiliza al paciente antes de que el efecto antipsicótico se establezca. La sedación inespecífica aparece rápidamente tras la inyección, es significativa a las dos horas, y alcanza su máximo a las 8 horas. A partir de entonces disminuye sustancialmente, permaneciendo con intensidad leve aunque se repita la inyección.

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

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### *Absorción*

El zuclopentixol ha sido convertido, mediante la esterificación con ácido acético, en una sustancia altamente lipófila, el acetato de zuclopentixol. Cuando el éster es disuelto en un aceite vegetal e inyectado por vía intramuscular, el acetato 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 24 y 48 horas (36 horas de media). La vida media de eliminación es de 32 horas (refleja la liberación de zuclopentixol a partir de la formulación depot).

#### *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 máxima de zuclopentixol correspondiente a una dosis de 100 mg de acetato de zuclopentixol es de 41 ng/ml (102 nmol/l). Tres días tras la inyección el nivel plasmático es de un tercio del máximo, esto es, 14 ng/ml (35 nmol/l).

#### *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 ligera reducción 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 acetato de zuclopentixol.

#### **DATOS FARMACEUTICOS**

##### **Relación de excipientes**

Aceite vegetal.

##### **Incompatibilidades**

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

El acetato 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**

2 años.

##### **Precauciones especiales de conservación**

Proteger el envase de la luz.

##### **Naturaleza y contenido del recipiente**

Ampollas de vidrio incoloro de 1 ml.

Envase conteniendo 1 ó 10 ampollas.

##### **Instrucciones de uso/manipulación**

Ninguna.

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

SOLVAY PHARMA, S.A.  
Av. Diagonal, 507  
08029-Barcelona