

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ciatyl-Z® Depot
200 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung Ciatyl-Z Depot enthält 200 mg Zuclopenthixoldecanoat (Ester).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, gelbliche, ölige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Langzeitbehandlung chronischer Schizophrenien. Ciatyl-Z Depot darf nur bei Patienten angewendet werden, bei denen eine adäquate orale Therapie mit einem Neuroleptikum nicht möglich ist.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Zuclopenthixoldecanoat wird bei Erwachsenen in einer durchschnittlichen Dosierung von 200 bis 400 mg Zuclopenthixoldecanoat (1 – 2 ml Ciatyl-Z Depot) i. m. alle 2 bis 4 Wochen empfohlen.

Auch höhere Dosen sind angewendet worden.

Während einer Langzeitbehandlung mit Ciatyl-Z Depot sollte der Therapieerfolg überwacht werden, um entscheiden zu können, ob eine Reduktion der Erhaltungsdosis angezeigt ist.

Ciatyl-Z Depot ist nur zur intramuskulären Injektion bestimmt. Es ist eine ölige Lösung, deshalb darf es nicht intravenös gegeben werden.

Die Dauer der depotneuroleptischen Behandlung richtet sich nach Schwere und Verlauf der Psychose.

4.3 Gegenanzeigen

Ciatyl-Z Depot darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Zuclopenthixolacetat, andere Thioxanthene und Phenothiazine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- und Psychopharmakaintoxikationen,
- Kreislaufschock,
- Koma,
- Phäochromozytom,
- Veränderung des Blutbildes,
- Leistungsverminderung des hämatopoetischen Systems.

Aufgrund der Applikationsart (intramuskuläre Injektion) darf Ciatyl-Z Depot nicht bei Patienten mit schweren Blutgerinnungsstörungen oder unter der Therapie mit oralen Antikoagulantien (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) verabreicht werden.

Hinweis:

Vor der Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika ist das Blutbild (einschließlich des

Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf keine Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika erfolgen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ciatyl-Z Depot darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Leber- und Niereninsuffizienz,
- schweren Herzkrankheiten, besonders klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen (z. B. Torsade de Pointes, angeborenes QT-Syndrom),
- Kombination mit Medikamenten, für die ebenfalls eine mögliche Verlängerung des QTc-Intervalls bekannt ist (siehe auch Abschnitt 4.5),
- Mamma-Tumoren, prolaktin-abhängigen Tumoren. Neuroleptika führen zu einer erhöhten Prolaktin-Ausschüttung. Experimente an Gewebekulturen sprechen dafür, dass etwa ein Drittel menschlicher Brusttumore in vitro prolaktinsensitiv sind. Obwohl aussagefähige klinische oder epidemiologische Studien noch nicht vorliegen, wird bei einschlägiger Vorgeschichte Vorsicht angeraten,
- schwerer Hypotonie und Hypertonie, orthostatischer Dysregulation,
- hirnorganischen Erkrankungen und Krampfanfällen in der Anamnese. Es ist zu berücksichtigen, dass Zuclopenthixoldecanoat die Krampfschwelle herabsetzt. Regelmäßige EEG-Kontrollen werden empfohlen. Eine bestehende Therapie der Krampfanfälle sollte während der Behandlung mit Zuclopenthixoldecanoat nicht unterbrochen werden,
- M. Parkinson.

Bei Einleitung der Therapie mit Ciatyl-Z Depot sollten in angemessenen Abständen Blutbild und Leberfunktionswerte kontrolliert werden.

Vor der Behandlung mit Ciatyl-Z Depot und regelmäßig während der Therapie sind EKG-Kontrollen durchzuführen.

Niedrige Kalium-Blutspiegel können eine Verlängerung des QTc-Intervalls begünstigen. Daher ist vor Beginn der Ciatyl-Z-Therapie der Serum-Kaliumspiegel zu kontrollieren und eine Hypokaliämie entsprechend zu substituieren.

Bei gleichzeitiger Medikation mit Präparaten, welche den Zuclopenthixol-Plasmaspiegel erhöhen können, ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Ciatyl-Z Depot wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, da keine ausreichenden wissenschaftlichen Erfahrungen vorliegen.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Verschädigung des Herzens können Störungen der Erregungsleitung auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion wird empfohlen.

Während der Behandlung mit Antipsychotika (inklusive Zuclopenthixoldecanoat) wurde über das Auftreten von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose berichtet. Besondere Vorsicht ist bei der Kombination von langwirksamen Depotantipsychotika mit

anderen Arzneimitteln, die myelosuppressives Potential haben, geboten. Diese Arzneimittel können in Situationen, die dies erfordern, möglicherweise nicht schnell genug aus dem Körper ausgeschieden werden.

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Ciatyl-Z Depot ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten cerebrovaskulären Ereignissen

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte cerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Ciatyl-Z Depot sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Ciatyl-Z Depot identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Bei Patienten mit Glaukom, Harnverhalten und Prostatahypertrophie ist Zuclopenthixoldecanoat aufgrund der anticholinergen Wirkungen vorsichtig zu dosieren.

Patienten mit Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder cerebraler Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen auf Gabe von Zuclopenthixoldecanoat und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden.

Wegen möglicher Photosensibilisierung während der Anwendung von Ciatyl-Z Depot Sonnenbestrahlung meiden.

Während einer Langzeitbehandlung mit Ciatyl-Z Depot sollte der Therapieerfolg überwacht werden, um entscheiden zu können, ob eine Reduktion der Erhaltungsdosis angezeigt ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciatyl-Z Depot mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung und Atemdepression kommen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Alkohol kann zu einer wechselseitigen Wirkungsverstärkung sowie zu einer Blutdrucksenkung führen. Deshalb sollte unter der Behandlung mit Ciatyl-Z Depot auf Alkoholkonsum verzichtet werden.

Durch die gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin, Phenobarbital, Diphenylhydantoin, Rifampicin, Griseofulvin, Doxycyclin sowie durch Rauchen kann der Blutspiegel von Zuclopenthixol über Enzyminduktion durch einen gesteigerten Metabolismus erniedrigt werden.

Zuclopenthixol wird teilweise über CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneistoffen, welche dieses Enzym inhibieren, kann zu einer erniedrigten Clearance und damit verbundenen erhöhten Plasmaspiegeln von Zuclopenthixol führen.

Die Wirkung von Antihypertensiva kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ciatyl-Z Depot verstärkt werden. Die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin, Clonidin und alpha-Methyldopa kann dagegen abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ciatyl-Z Depot und Propranolol, Chloramphenicol oder Ovulationshemmern können sich die Plasmaspiegel beider Medikamente erhöhen.

Die Anwendung von Ciatyl-Z Depot kann die Wirkung von Dopaminagonisten (z. B. Levodopa) und adrenergen Arzneistoffen abschwächen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Pentetrazol kann es zur Auslösung von cerebralen Krampfanfällen kommen.

Die schwachen anticholinergen Wirkungen von Ciatyl-Z Depot können durch Anticholinergika oder andere Medikamente mit anticholinergen Wirkungen verstärkt werden.

Durch anticholinerge Antiparkinsonmittel wie Biperiden kann die Wirkung von Ciatyl-Z Depot abgeschwächt werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Piperazin-haltigen Anthelmintika und Metoclopramid führt zu einem erhöhten Risiko extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen.

Ciatyl-Z Depot kann den hepatischen Metabolismus trizyklischer Antidepressiva verändern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen führt. Die sich daraus ergebenden klinischen Wirkungen sind nicht vorhersehbar. Vorsicht ist auch bei der Kombination mit MAO-Hemmern geboten.

Unter der Kombination von Neuroleptika und Lithium wurden sehr selten schwere neurotoxische Syndrome berichtet. Außerdem kann die gleichzeitige Einnahme von Lithium vermehrt zu extrapyramidal-motorischen Störungen, Müdigkeit, Zittern und Mundtrockenheit führen.

Epinephrin (Adrenalin) sollte nicht zusammen mit Ciatyl-Z Depot verabreicht werden (Gefäßerweiterung, Blutdruckabfall, beschleunigte Herzfrequenz).

Thioxanthene können in Verbindung mit Polypeptidantibiotika (z. B. Capreomycin, Colistin, Polymyxin B) eine zentrale Atemdepression verstärken.

Wegen der durch Ciatyl-Z Depot hervorgerufenen Prolaktinerhöhung kann die Reaktion auf die Anwendung von Gonadorelin abgeschwächt werden.

Wenn Patienten, die unter einer Neuroleptika-Therapie stehen, operiert werden, muss sorgfältig auf eine eventuelle Hypotension geachtet werden. Die Dosis des Anästhetikums bzw. von zentral dämpfenden Stoffen ist unter Umständen zu reduzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern können (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III oder bestimmte Antibiotika, Malariamittel, Antihistaminika, Neuroleptika, Antidepressiva), sollte vermieden werden.

Unter der Behandlung mit Ciatyl-Z Depot kann das Ergebnis eines Schwangerschaftstests verfälscht sein (falsch positives Ergebnis).

Hinweis:

Der Patient sollte davon in Kenntnis gesetzt werden, dass er ohne Wissen des behandelnden Arztes keine anderen Medikamente, auch keine freiverkäuflichen Arzneimittel, einnehmen sollte.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wegen fehlender Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren darf Ciatyl-Z Depot während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Thioxanthene sind plazentagängig.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Zuclopenthixol) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptomen und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.

Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Es wird empfohlen, Neuroleptika in den letzten Schwangerschaftswochen nach Möglichkeit niedrig zu dosieren, um reversible Nebenwirkungen (u. a. cholestatischer Ikterus) bei Neugeborenen zu vermeiden.

Stillzeit

Zuclopenthixol wird in die Muttermilch ausgeschieden (Milch/Plasmaverhältnis 1:3). Es liegen unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung in der Stillzeit vor. Während der Behandlung sollte deshalb nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Möglicherweise tritt während einer Behandlung mit Ciatyl-Z Depot Müdigkeit auf. Ebenfalls kann es zu einem Schwindel- und Schwächegefühl kommen, wodurch das Reaktionsvermögen sowie die Urteilskraft des Patienten vermindert sind. Auf unerwartete und plötzliche Ereignisse kann dann nicht mehr schnell und gezielt genug reagiert werden. Dem Patienten ist anzuraten, kein Auto oder andere Fahrzeuge zu führen; außerdem sollten keine elektrischen Werkzeuge bzw. Maschinen bedient werden oder ohne sicheren Halt gearbeitet werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol. Daher ist auf Alkohol zu verzichten.

Obwohl durch die Psychopharmakotherapie das Gesamtfinden des Patienten gebessert wird und die beruflichen Fähigkeiten dadurch oft erst wiedergewonnen werden, kann die Medikamentenwirkung bei manchen Patienten zu Beginn der Behandlung die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen sind in der frühen Behandlungsphase am stärksten ausgeprägt und nehmen in der Regel während der Weiterbehandlung ab.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 3

Wie für andere Neuroleptika berichtet wurde, kann es auch unter einer Behandlung mit Zuclopenthixoldecanoat in seltenen Fällen zu Herz-Rhythmus-Störungen (einer QT-Zeit-Verlängerung, ventrikulären Arrhythmien – Kammerflimmern, Kammertachykardie, Torsade de Pointes) und plötzlich auftretenden ungeklärten Todesfällen kommen.

Plötzliches Absetzen von Zuclopenthixoldecanoat kann zu Absetzerscheinungen führen. Die häufigsten Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Rhinorrhoe, Schwitzen, Myalgien, Paraesthesien, Insomnie, Unruhe, Angst und Agitiertheit. Des Weiteren kann es zu Schwindel, wechselndem Wärme- und Kältegefühl sowie Tremor kommen. Die Symptome beginnen im Allgemeinen 1–4 Tage nach dem Absetzen und klingen innerhalb von 7–14 Tagen ab.

Hinweis

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, bei Auftreten entzündlicher Erscheinungen im Mund- und Rachenraum, bei Fieber sowie bei grippalen Infekten den Arzt umgehend zu informieren, da es sich hierbei um Hinweise auf das Auftreten der selten vor-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	selten	Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Agranulozytose
	sehr selten	Eosinophilie, Panzytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wie Frühdyskinesien (Zungen-Schlundkrämpfe, Schiefhals, Kiefermuskelkrämpfe, Blickkrämpfe, Versteifung der Rückenmuskulatur), Parkinsonsyndrom (Hypomimie, Tremor, Rigor, Akinesie, Hypersalivation), Tremor, Akathisie, Müdigkeit, Unruhe, Hypokinese, Schwindel
	häufig	Erregung, Depression, Kopfschmerzen, Dystonie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen, Amnesie, Gangstörungen, Insomnie, Angst, anormale Träume
	gelegentlich	cerebrale Krampfanfälle, Spätdyskinesien, Hyperreflexie, Dyskinesie, Ataxie, Sprachstörungen, Apathie, Alpträume, Hypotonie (herabgesetzter Muskeltonus), Migräne, Zeichen von Erregung und Verwirrtheit, insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirksamen Substanzen
	selten	Benommenheit, Lethargie, Exazerbation psychotischer Symptome
	sehr selten	Hirnödem, lebensbedrohliches malignes neuroleptisches Syndrom (Fieber über 40 °C, Muskelstarre und vegetative Entgleisung), welches das sofortige Absetzen der Medikation erfordert
Augenerkrankungen	sehr häufig	Akkommodationsstörungen
	häufig	Erhöhung des Augeninnendrucks, gestörtes Sehvermögen
	selten	Pigmenteinlagerungen in Kornea und Linse
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	häufig	orthostatische Dysregulation
	gelegentlich	Hyperakusis, Tinnitus
Herzerkrankungen	häufig	Tachykardie, EKG-Veränderungen, Palpitationen
	selten	QT-Zeit-Verlängerung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Dyspnoe, Gefühl verstopfter Nase
	sehr selten	Asthma, Bronchopneumonie, Larynxödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Mundtrockenheit
	häufig	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie
	gelegentlich	Abdominalschmerzen, Flatulenz
	sehr selten	lebensbedrohlicher paralytischer Ileus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Miktionsstörungen, Harnretention, Polyurie
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	nicht bekannt	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Hautreaktionen (z.B. Pruritus, Dermatitis, Pigmentstörungen, Seborrhoe, Purpura), Photosensibilität (direkte Sonneneinstrahlung meiden!), Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Myalgie
Endokrine Erkrankungen	selten	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Gewichtszunahme, Appetitzunahme, Anorexie
	gelegentlich	Gewichtsverlust
	selten	Hyperglykämie, verminderte Glucosetoleranz, Hyperlipidämie
Gefäßerkrankungen	häufig	Blutdruckerniedrigung
	gelegentlich	Hitzewallungen
	nicht bekannt	Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen
	gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle, Durst, Regulationsstörungen der Körpertemperatur
Erkrankungen des Immunsystems	selten	anaphylaktische Reaktion, Allergie
	sehr selten	Lupus-erythematoses-ähnliche Syndrome
Leber- und Gallenerkrankungen	gelegentlich	Leberfunktionsstörungen
	selten	Abflussstörungen der Galle, Gelbsucht
	sehr selten	cholestathe Hepatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	häufig	Menstruationsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen
	gelegentlich	erektiler Dysfunktion, vulvovaginale Trockenheit
	selten	Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Priapismus

kommenden Nebenwirkungen wie Leukopenie, Thrombopenie, Eosinophilie, Panzytopenie und Agranulozytose handeln kann.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Die Symptome von Überdosierung oder Intoxikation sind in Abhängigkeit von der Menge der zugeführten Substanz, von Alter, Körpergewicht und individueller Reaktion sehr unterschiedlich ausgeprägt. Überdosierungs- bzw. Intoxikationssymptome können sein: mehr oder weniger tiefe Bewusstlosigkeit bei erhaltenen oder abgeschwächten Reflexen; Atemdepression; eventuell Kreislaufkollaps und Störungen des Wärmehaushaltes; Miosis oder Mydriasis; motorische Unruhe und erhöhte Krampfbereitschaft; hyperkinetisch-dystones Syndrom bzw. ein akinetisch-hypertones Parkinsonsyndrom.

Therapie von Intoxikationen

Bei Bewusstlosigkeit Atemwege freihalten, wenn nötig intubieren und künstlich beatmen.

Bekämpfung der hypotonen Krise durch Infusion von sogenannten Plasmaexpandern, Kortikoide, Injektion bzw. Infusion von Sympathomimetika wie Norfenefrin oder Norepinephrin (Noradrenalin). Kein Epinephrin (Adrenalin) geben! Bei motorischer Unruhe oder Krampfeigung Diazepam 10 mg i.v. Extrapramidale Störungen können mit Biperiden 2 bis 5 mg langsam i.v. wirksam bekämpft werden. Da die Neuroleptika länger wirken als Antiparkinsonmittel, muss die Zufuhr von Biperiden wiederholt werden. Bei Zungen-Schlund-Syndrom auch Atemwege freihalten.

Kontraindiziert sind Barbiturate (Potenzierung der Atemdepression), Bemegrid und andere Analeptika außer Koffein (weil erhöhte Krampfbereitschaft besteht) sowie Epinephrin (Adrenalin) und verwandte Substanzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thioxanthene-Derivate, ATC-Code: N05AF05

Wirkmechanismus

Durch Hydrolyse von Zuclopenthixoldecanoat entsteht die pharmakologisch aktive Substanz Zuclopenthixol. Zuclopenthixol ist ein trizyklisches Neuroleptikum aus der Reihe der Thioxanthene. Nur diese Substanz ist im Gehirn nach intramuskulärer Injektion von Zuclopenthixoldecanoat zu finden. Zuclopenthixoldecanoat zeigt eine antagonistische Wirkung auf das Apomorphin-induzierte Erbrechen beim Hund. Diese Wirkung erreicht ihr Maximum 5 Tage nach der Ap-

plikation und hält 19 Tage an. Die entsprechende Dosis Zuclopenthixoldihydrochlorid zeigt ihre maximale antiemetische Wirkung 4 Stunden nach der oralen Einnahme, die Wirkung hält nur 2 Tage an. Bei der Ratte führt die intramuskuläre Gabe von 20 mg Zuclopenthixoldecanoat/kg Körpergewicht zu einer Hemmung der bedingten Vermeidungsreaktion, die über 21 Tage lang dauert. Dagegen hält diese Hemmung nach der oralen Zufuhr von 10 mg Zuclopenthixoldihydrochlorid/kg Körpergewicht weniger als 24 Stunden an. Die durch Zuclopenthixoldecanoat induzierte kataleptische Wirkung im Tierexperiment ist gering im Vergleich zu der starken Wirkung von Zuclopenthixoldihydrochlorid. Die Hemmung der spontanen motorischen Aktivität bei der Maus wird nur am Tage der Injektion registriert.

Zuclopenthixoldecanoat wurde nicht nar kotisierten Hunden täglich in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht intramuskulär verabreicht. Die Herzfrequenz, der Blutdruck und das EKG wurden während des Versuchs ständig kontrolliert. Dabei wurde keine Beeinträchtigung der Herz-Kreislaufparameter durch das Präparat festgestellt.

Zuclopenthixol ist ein potenter Blocker von Dopamin-D1 und -D2-Rezeptoren. Des Weiteren besitzt Zuclopenthixol eine starke Affinität zu Serotonin_{2A}- und α_1 -adrenergen Rezeptoren. Die Wechselwirkung mit muskarinergen Acetylcholin- und α_2 -adrenergen Rezeptoren ist gering.

Die neuroleptischen Eigenschaften von Zuclopenthixoldecanoat umfassen die Wirkung auf Denk- und Affektstörungen, Halluzinationen, Wahnsymptomatik, Aggressivität und psychomotorische Erregtheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach i.m. Applikation von Ciatyl-Z Depot wird Zuclopenthixoldecanoat langsam aus dem Öldot freigesetzt und hydrolysiert, so dass bei einigen Patienten nach 4 Tagen, bei der Mehrzahl der Patienten nach 7 Tagen die höchste Zuclopenthixolkonzentration im Serum erreicht wird. Die Kurve der Zuclopenthixolkonzentration im Serum fällt dann exponentiell mit einer Halbwertszeit von 19 Tagen ab. Dabei besteht eine Korrelation zwischen der verabreichten Dosis (von 50 bis 600 mg) und der Höhe der Serumwerte von Zuclopenthixol als auch zur Fläche unter der Kurve (Area under curve). Die individuelle Variabilität der Serumspiegel ist deutlich geringer als dies bei oraler Verabreichung von Neuroleptika beobachtet wird. Die Bioverfügbarkeit von Zuclopenthixol ist nach i.m. Applikation von Zuclopenthixoldecanoat deutlich höher als nach oraler Verabreichung von Zuclopenthixoldihydrochlorid. Die Substanz gelangt nach intramuskulärer Verabreichung unter Umgehung des präsystemischen Metabolismus (first-pass-Effekt) in deutlich höherem Ausmaß direkt in den allgemeinen Kreislauf. Nach der Esterspaltung des Zuclopenthixoldecanoat wird Zuclopenthixol beim Menschen abgebaut zu Zuclopenthixolglukuronid, Zuclopenthixolsulfoxid, dem am Piperazinring dealkylierten Zuclopenthixol und dem entsprechenden Sulfoxid.

Elimination

Die Elimination erfolgt vorwiegend mit den Faeces.

Bioverfügbarkeit:

Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxikologische Wirkungen von Zuclopenthixol betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem (s. Abschnitt 4.9). Untersuchungen zur chronischen Toxizität zeigten abgesehen von pharmakologisch zu erwartenden ZNS-Wirkungen keine Hinweise auf klinisch relevante toxische Effekte.

Die lokale Verträglichkeit von Zuclopenthixoldecanoat war gut.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben für Zuclopenthixol keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Eine Langzeitkanzerogenitätsstudie an Ratten verlief negativ.

In einer Studie über drei Generationen an Ratten wurde eine verzögerte Paarungsbereitschaft beobachtet. Nach der Paarung zeigte sich keine Auswirkung auf die Fertilität. In einem Experiment, in dem Zuclopenthixol mit der Nahrung gegeben wurde, zeigten sich sowohl verminderte Paarung als auch eine geringere Empfängnisrate.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Hinweise für Embryotoxizität oder Teratogenität gezeigt. In einer peri/postnatalen Studie mit Ratten führten Dosierungen von 5 und 15 mg/kg/Tag zu einer Erhöhung der Totgeburtenrate, einer Verminderung der Überlebensrate der Jungtiere und einer Entwicklungsverzögerung der Jungtiere. Die klinische Relevanz dieser Studienergebnisse ist unklar und es ist möglich, dass die Auswirkungen auf die Jungtiere Folge der Vernachlässigung durch die Muttertiere zurückzuführen ist, die toxischen Zuclopenthixoldosierungen ausgesetzt waren.

Für bestimmte Neuroleptika ist bekannt, dass sie in-vitro im nano- bis mikromolaren Konzentrationsbereich exprimierte HERG-Kanäle blockieren. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herzen verantwortlich. Die Substanzen haben daher das Potenzial, bestimmte Formen von ventrikulären Herzrhythmusstörungen (QT-Intervallverlängerung, Torsade de Pointes) auszulösen. Für Zuclopenthixol ist diesbezüglich wenig bekannt, eine vergleichbare Wirkung, insbesondere nach hochdosierter Gabe, ist jedoch anzunehmen (s. Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.9).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

Ciatyl-Z Depotdarf nicht mit anderen Injektionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate



Nach Anbruch der Ampullen Reste verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Ampullen (Typ 1 Glas)

Originalpackung mit 1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung N 1

Originalpackung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung N 3

Anstaltspackung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dänemark

Mitvertrieb:

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Telefon: 040/23649-0
Telefax: 040/23649-255
E-Mail: germany@lundbeck.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

1378.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung :
01.06.1981

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.02.2000

10. STAND DER INFORMATION

05/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt