



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ciatyl-Z[®] Acuphase
50 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung Ciatyl-Z Acuphase enthält 50 mg Zuclopenthixolacetat (Ester).

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung Ciatyl-Z Acuphase enthält 100 mg Zuclopenthixolacetat (Ester).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose bis gelbliche, ölige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ciatyl-Z Acuphase wird angewendet zur Initialbehandlung akuter Psychosen einschließlich Manie und Exazerbationen chronischer Psychosen.

Hinweis

Dieses Arzneimittel ist eine schnell freisetzungsfähige Depot-Formulierung. Gegenüber herkömmlichen, wässrigen Injektionsformen ist der Wirkungseintritt verzögert. Die Anwendung sollte unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zuclopenthixolacetat wird bei Erwachsenen in einer durchschnittlichen Dosierung von 50 bis 150 mg (1–3 ml) i. m. empfohlen. Die Injektion kann bei Bedarf 1–2 mal wiederholt werden, am besten in Intervallen von 2–3 Tagen.

Zuclopenthixolacetat ist nur zur intramuskulären Injektion bestimmt. Es ist eine ölige Lösung, deshalb darf es nicht intravenös gegeben werden.

Zuclopenthixolacetat ist nur zur Initialtherapie bestimmt. Für die orale Weiterbehandlung steht Zuclopenthixoldihydrochlorid zur Verfügung, für eine Langzeitmedikation Zuclopenthixoldecanoat als Depot-Präparat.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Ciatyl-Z Acuphase darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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 Acuphase nicht bei Patienten mit schweren Blutgerinnungsstörungen oder unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzen (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 Acuphase 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 Zuclopenthixolacetat die Krampfschwelle herabsetzt. Regelmäßige EEG-Kontrollen werden empfohlen. Eine bestehende Therapie der Krampfanfälle sollte während der Behandlung mit Zuclopenthixolacetat nicht unterbrochen werden,
- M. Parkinson.

Extrapyramidalmotorische Reaktionen können vor allem zu Behandlungsbeginn, insbesondere in den ersten Tagen nach einer Injektion und in der Anfangsphase der Behandlung, auftreten. In den meisten Fällen können diese Nebenwirkungen mit einer Dosisreduktion und/oder dem Einsatz von Antiparkinson-Arzneimitteln gut kontrolliert werden. Ein routinemäßiger prophylaktischer Einsatz von Antiparkinson-Arzneimitteln wird nicht empfohlen. Antiparkinson-Arzneimittel mildern eine tardive Dyskinesie nicht und könnten sie verschlechtern. Es wird eine Dosisreduktion oder wenn möglich ein Absetzen der Zuclopenthixol Therapie empfohlen. Bei bestehender Akathisie kann ein Benzodiazepin oder Propanolol hilfreich sein.

Dysphagie kann sekundär zu extrapyramidalen Symptomen sowie zu Sialorrhoe, Sedierung und neuroleptischem malignen Syndrom auftreten und kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Aspirationspneumonie und Ersticken führen.

Bei Einleitung der Therapie mit Ciatyl-Z Acuphase sollten in angemessenen

Abständen Blutbild und Leberfunktionswerte kontrolliert werden.

Vor der Behandlung mit Ciatyl-Z Acuphase 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).

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

Kinder und Jugendliche

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

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 Acuphase 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 Acuphase 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 Acuphase identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciatyl-Z Acuphase 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 Acuphase auf Alkoholenuss 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 Acuphase verstärkt werden. Die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin, Clonidin und alpha-Methyldopa kann dagegen abgeschwächt werden.

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

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

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

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

Ciatyl-Z Acuphase 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 Acuphase 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 Acuphase 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 Acuphase 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 Acuphase 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 extrapyramidal-motorischer Symptome 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 Acuphase 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 im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen können während der Initialbehandlung mit Ciatyl-Z Acuphase oder der Weiterbehandlung mit einem anderen Zuclopenthixol-haltigen Arzneimittel auftreten. 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.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Gabe von Ciatyl-Z Acuphase berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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

Plötzliches Absetzen von Zuclopenthixolacetat kann zu Absetzerscheinungen führen. Die häufigsten Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Rhinorrhoe, Schwitzen, Myalgien, Paraesthesie, Insomnie, Unruhe, Angst und Agitiertheit. Des Weiteren kann es zu Schwindel, wechseln-



Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Agranulozytose	Eosinophilie, Panztyopenie	
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidal- motorische Nebenwirkungen wie Frühdyskine- sien (Zungen- Schlundkrämpfe, Schiefhals, Kiefer- muskelkrämpfe, Blickkrämpfe, Versteifung der Rückenmuskula- tur), extrapyrami- dale Symptome (siehe Abschnitt 4.4) Parkinson- syndrom (Hypomi- mie, Tremor, Rigor, Akinesie, Hyper- salivation), Tremor, Akathisie, Müdigkeit, Unruhe, Hypokine- se, Schwindel	Erregung, Depression, Kopf- schmerzen, Dystonie, Parästhesie, Aufmerksam- keitsstörungen, Amnesie, Gangstörungen, Insomnie, Angst, anormale Träume	cerebrale Krampfanfälle, Spätdyskinesien, Hyperreflexie, Dyskinesie, Ataxie, Sprachstörungen, Apathie, Alpträume, Hypotonie (herabgesetzter Muskeltonus), Migräne, Zeichen von Erregung und Verwirrtheit, insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirksamen Sub- stanzen	Benommenheit, Lethargie, Exa- zerbationpsycho- tischer Symptome	Hirnödem, lebensbedroh- liches malignes neuroleptisches Syndrom (Fieber über 40 °C, Muskelstarre und vegetative Entglei- sung), welches das sofortige Absetzen der Medikation erfordert	
Augenerkran- kungen	Akkommodations- störungen	Erhöhung des Augeninnen- drucks, gestörtes Sehvermögen		Pigment- einlagerungen in Kornea und Linse		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		orthostatische Dysregulation	Hyperakusis, Tinnitus			
Herzerkran- kungen		Tachykardie, EKG-Veränderun- gen, Palpitationen		QT-Zeit-Verlänge- rung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Gefühl verstopfter Nase			Asthma, Broncho- pneumonie, Larynxödem	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie	Abdominal- schmerzen, Flatulenz	Dysphagie* (siehe Abschnitt 4.4)	lebensbedroh- licher paralytischer Ileus	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Miktions- störungen, Harnretention, Polyurie				
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Arzneimittel- entzugssyndrom des Neugebo- renen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Dermatitis, Pigmentstörungen, Seborrhoe, Purpura), Photosensibilität (direkte Sonnenein- strahlung meiden!), Hyperhidrose				

Fortsetzung der Tabelle

Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie				
Endokrine Erkrankungen				Hyperprolaktinämie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, Appetitzunahme, Anorexie	Gewichtsverlust	Hyperglykämie, verminderte Glucosetoleranz, Hyperlipidämie		
Gefäßkrankungen		Blutdruckerniedrigung	Hitzewallungen			Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen	Reaktionen an der Injektionsstelle, Durst, Regulationsstörungen der Körpertemperatur			
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische Reaktion, Allergie	Lupus erythematodes-ähnliche Syndrome	
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen	Abflussstörungen der Galle, Gelbsucht	cholestatische Hepatitis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menstruationsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen	erektiler Dysfunktion, vulvovaginale Trockenheit	Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Priapismus		

* Dysphagie kann sekundär zu extrapyramidalen Symptomen sowie zu Sialorrhoe, Sedierung und neuroleptischem malignen Syndrom auftreten und kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Aspirationspneumonie und Erstickten führen.

dem 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 vorkommenden 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: <http://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. Infu-

sion von Sympathomimetika wie Norfenefrin oder Norepinephrin (Noradrenalin). Kein Epinephrin (Adrenalin) geben! Bei motorischer Unruhe oder Krampfbereitschaft Diazepam 10 mg i. v.

Extrapyramidale 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: Thioxanthen-Derivate, ATC-Code: N05AF05

Wirkmechanismus

Durch Hydrolyse von Zuclopenthixolacetat 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 Zuclopenthixolacetat zu finden.

Zuclopenthixol ist ein potenter Blocker von Dopamin-D1 und -D2-Rezeptoren. Des Weiteren besitzt Zuclopenthixol eine starke Affinität zu Serotonin_{2A}- und alpha₁-adrenergen Rezeptoren. Die Wechselwirkung mit muskarinergen Acetylcholin- und alpha₂-adrenergen Rezeptoren ist gering.

Zuclopenthixolacetat hat eine ausgeprägte antagonistische Wirkung auf das Apomorphin-induzierte Erbrechen beim Hund. Die Wirkung setzte deutlich 4 Stunden nach Verabreichung von Zuclopenthixolacetat ein und erreichte ihr Maximum nach 1 Tag. Dieser Effekt persistierte am 2. und 3. Tag, um dann schnell abzufallen. Es bestand eine Korrelation zwischen dem Verlauf der Plasmakonzentration von Zuclopenthixol und der antiemetischen Wirkung nach Injektion von Zuclopenthixolacetat.

Das klinische Wirkprofil von Zuclopenthixolacetat ist charakterisiert durch die Wirkung auf Denk- und Affektstörungen, Halluzinationen, Wahnsymptomatik, Aggressivität und psychomotorische Erregtheit sowie durch antimanische Wirkung.

Die unspezifisch sedative Wirkung von Zuclopenthixolacetat ist 1 Stunde nach Injektion zu beobachten, erreicht nach 8 Stunden ihr Maximum und fällt innerhalb von 2 Tagen ab.

Die antipsychotische Wirkung von Zuclopenthixolacetat tritt innerhalb von 4 Stunden auf und dauert 2–3 Tage an.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Ciatyl-Z Acuphase nimmt aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften eine Sonderstellung zwischen wässrigen Injektionspräparaten und Depot-Neuroleptika ein.

Verteilung

Nach i. m. Applikation von Ciatyl-Z Acuphase wird Zuclopenthixolacetat aus dem Öldepot freigesetzt und hydrolysiert, so dass bei der Mehrzahl der Patienten nach ca. 36 Stunden die höchste Zuclopenthixolkonzentration im Serum erreicht wird, um dann über 36 Stunden langsam abzufallen. Die Bioverfügbarkeit von Zuclopenthixol ist nach i. m. Applikation von Zuclopenthixolacetat 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.

Biotransformation

Nach Esterspaltung des Zuclopenthixolacetat 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 (siehe 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 Zuclopenthixolacetat 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 (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.9).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mittelkettige Triglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

Ciatyl-Z Acuphase darf nicht mit anderen Injektionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Ampullen Reste verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

Klinikpackung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H. Lundbeck A/S
Ottilavej 9
2500 Valby
Dänemark

Mitvertrieb:

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 4
20457 Hamburg
Telefon: 040/23649-0
Telefax: 040/23649-255
E-Mail: germany@lundbeck.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

17864.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Februar 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
27. Februar 2000

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

