



# **CLOPIXOL®**

Lundbeck Brasil Ltda

Clopixol Comprimidos 10 mg e 25 mg  
Clopixol Acuphase 50 mg/ mL (injetável)  
Clopixol Depot 200 mg/ mL (injetável)



# **CLOPIXOL®**

Comprimidos 10 mg e 25 mg

## BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### CLOPIXOL®

dicloridrato de zuclopentixol

### APRESENTAÇÃO

#### COMPRIMIDOS REVESTIDOS

#### USO ADULTO

#### ADMINISTRAÇÃO

#### USO ORAL

**CLOPIXOL® 10 mg** comprimidos é apresentado em cartuchos de cartolina contendo 2 cartelas com 10 comprimidos cada; **CLOPIXOL® 25 mg** comprimidos é apresentado em cartuchos de cartolina contendo 2 cartelas com 10 comprimidos cada.

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido do CLOPIXOL® contém 11,82 mg e 29,55 mg de dicloridrato de zuclopentixol, equivalente a 10 mg e 25 mg de zuclopentixol base (substância ativa desse medicamento), respectivamente. Contém também os excipientes: amido, lactose monohidratada, celulose microcristalina, copolividona, glicerol a 85%, talco, óleo de mamona hidrogenado, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

O CLOPIXOL® é indicado para:

Esquizofrenia aguda e crônica e outras psicoses, especialmente com sintomas como alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, assim como agitação, inquietação, hostilidade e agressividade. Fase maníaca da psicose maníaco depressiva. Retardo mental associado com hiperatividade motora, agitação, violência, e outros distúrbios do comportamento. Demência senil com ideias paranoides, confusão e/ou desorientação ou distúrbios do comportamento.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA DADOS

##### DESEGURANÇAPRÉ-CLINICA

Toxicidade aguda

O zuclopentixol tem baixa toxicidade aguda.

Toxicidade Crônica

Em estudos de toxicidade crônica não foram encontradas alterações preocupantes para o uso terapêutico do zuclopentixol.

Toxicidade na reprodução

Num estudo de terceira geração em ratos um atraso no acasalamento foi observado. Uma vez acasalados, não houve efeito sobre a fertilidade. Em um experimento onde zuclopentixol foi administrado através da alimentação, o desempenho do acasalamento foi comprometido e observou-se redução na taxa de concepção.

Estudos na reprodução animal não demonstraram evidência de efeitos embriotóxicos ou teratogênicos. Em um estudo peri/ pós-natal em ratos, doses de 5 e 15 mg/kg/dia resultaram em um aumento de natimortos, redução da sobrevivência das crias e atraso no desenvolvimento dos filhotes. O significado clínico destes resultados não é claro e é possível que o efeito sobre os filhotes tenha sido devido à negligência maternal das ratas que foram expostas a doses do zuclopentixol.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

O zuclopentixol não tem potencial mutagênico ou cancerígeno. Em um estudo oncogênico em ratos com 30 mg/kg/dia durante dois anos (dose superior) resultou em ligeiro aumento (não estatístico) na incidência de adenocarcinomas mamários, adenomas de ilhotas pancreáticas, carcinoma em mulheres e carcinomas da tiróide parafoliculares. O pequeno aumento na incidência destes tumores é um achado comum para os antagonistas D2,

que aumentam a secreção da prolactina quando administrados nos ratos. As diferenças fisiológicas entre ratos e seres humanos em relação à prolactina tornam a relevância clínica destes resultados obscuros, mas admite-se como não sendo um risco oncogênico para humanos.

### **EFICÁCIA CLÍNICA E SEGURANÇA**

Em uso clínico, o zuclopentixol é destinado ao tratamento das psicoses agudas e crônicas e para o manejo de pacientes com deficiência mental com comportamento hiperativo e perturbador.

Além de causar uma redução significativa ou eliminação completa dos sintomas nucleares da esquizofrenia, como alucinações e delírios, o zuclopentixol também tem um forte efeito sobre os sintomas comportamentais, tais como hostilidade, desconfiança, agitação e agressividade.

O zuclopentixol induz uma sedação transitória dose-dependente. No entanto, uma sedação inicial é geralmente vantajosa na fase aguda da psicose, uma vez que acalma o paciente no período anterior ao início do efeito antipsicótico. Tolerância ao efeito sedativo inespecífico se desenvolve rapidamente.

### **EFICÁCIA**

Esquizofrenia (aguda e crônica) e mania

Em um estudo<sup>1</sup> de 8 semanas de duração, em pacientes internados com psicose aguda ou reagudização de psicose crônica, comparou-se os efeitos do tratamento com zuclopentixol ao com o haloperidol, ambos em doses flexíveis e por via oral<sup>1</sup>. A dose média na semana 4 foi de 33,5 mg/dia do zuclopentixol e de 10,3 mg/dia do haloperidol. As medidas de eficácia incluíram a escala de Impressão Clínica Global (CGI), a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) de 16 itens e a escala do Comitê de estudos Clínicos de avaliação de efeitos adversos (UKU), e as avaliações ocorreram no início e nas semanas 1, 2, 4, 6 e 8 (ou na ocasião da alta, caso ocorresse antes de 8 semanas). Ambos tratamentos se mostraram eficazes e estiveram associados a diminuições significativas das pontuações nas escalas utilizadas.

Em pacientes esquizofrênicos crônicos internados, um estudo<sup>2</sup> de 12 semanas de duração comparou a eficácia antipsicótica e a incidência de efeitos adversos entre o zuclopentixol (10 a 75 mg/dia; dose média ao final de 40 mg/dia) e o haloperidol oral (2 a 24 mg/dia; dose média ao final de 10 mg/dia). As avaliações foram realizadas nas semanas 0, 2, 4, 8 e 12 (medidas de eficácia: BPRS, Escala de Observação da Enfermagem da Evolução de Pacientes Internados (NOSIE-30), CGI e avaliação de efeitos adversos). Ambos grupos de tratamento apresentaram diminuição significativa da pontuação total da BPRS e, da semana 2 adiante, do fator “Alteração do Pensamento”. Na semana 4, o resultado do tratamento com o zuclopentixol foi estatisticamente superior ao com o haloperidol no fator “Alteração do Pensamento” da BPRS (32% versus 16%;  $p < 0,05$ ) e, na semana 12, na diminuição na pontuação do item “Depressão” da Nosie-30 ( $p < 0,05$ ). Houve uma tendência a favor do zuclopentixol em relação à frequência e a intensidade dos efeitos adversos<sup>3</sup>.

A eficácia e a tolerabilidade do zuclopentixol (25 a 150 mg/dia) em pacientes com psicose funcional (incluiu pacientes com esquizofrenia aguda, transtorno esquizo-afetivo, psicose puerperal, estado paranóide e mania), foram avaliadas em um estudo<sup>3</sup> por um período máximo de 13 semanas ou até a obtenção de uma resposta satisfatória. As medidas de eficácia, aplicadas semanalmente, foram a Escala de Mania de Bech-Rafaelsen (BRMS), a BPRS e a CGI. Diminuições significativas na BRMS e BPRS ocorreram da semana 1 adiante. Na semana 3 o índice de resposta foi de 65% que subiu para 87,5% na semana 4. Os efeitos adversos foram transitórios e a medicação bem tolerada. Um outro estudo<sup>4</sup> também avaliou a eficácia e a tolerabilidade do zuclopentixol (10 a 150 mg/dia) em pacientes com quadros psicóticos agudos (incluiu pacientes com esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, psicose paranóide e hipomania/mania) por 10 semanas. As medidas de eficácia foram a CGI, a BPRS e avaliação de efeitos adversos. A dose média de zuclopentixol usada pelos pacientes que responderam bem ao tratamento foi de 20 a 55 mg/dia. O índice de resposta para os pacientes com esquizofrenia ou transtornos semelhantes foi de 70% e para os com hipomania/mania foi de 69%. A maior incidência de efeitos adversos ocorreu nas 2 primeiras semanas de tratamento. Os EA foram, na sua maioria, leves. Apenas 1 paciente abandonou o estudo por causa de EA.

Referências:

- 1) Heikkilä L. et al. Zuclopentixol and Haloperidol in Patients with Acute Psychotic States. A Double-blind, Multicentre Study. *Curr. Med. Res. Opin.* 1992; 12: 9: 594-603.
- 2) Heikkilä L. et al. Cis(z)-clopentixol and Haloperidol in Chronic Schizophrenic Patients – a Double-blind Clinical Multicentre Investigation. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64 (s 294):30-38.

- 3) Bereen FJ, Harte FB, Maguire J, Singh AN. The use of oral zuclopentixol in the treatment of functional psychotic illness. *Pharmatherapeutica*. 1987;5(1):62-8.
- 4) Bhattacharyya SN, Ghoshal J, Sharma SK, Halstead N, John B, Launer MA, Mukherjee PK, Zigmond AS. Acute functional psychoses: treatment with zuclopentixol dihydrochloride ('Clopixol') tablets. *Pharmatherapeutica*. 1987;5(1):1-8.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

### **MECANISMO DE AÇÃO**

O zuclopentixol é um neuroléptico do grupo dos tioxantenos.

O efeito dos neurolépticos antipsicóticos está relacionado com o bloqueio dos receptores da dopamina, mas possivelmente há uma contribuição do bloqueio dos receptores 5-HT (5-hidroxitriptamina). In vitro, o zuclopentixol tem alta afinidade para os receptores de dopamina D1 e D2, por receptores alfa-1-adrenérgicos e receptores 5-HT2, mas não tem afinidade para receptores colinérgicos muscarínicos. Tem fraca afinidade pelo receptor histaminérgico (H1) e nenhuma afinidade bloqueadora de alfa-2-adrenoreceptores.

In vivo, a afinidade com os sítios de ligação D2 é maior em relação à afinidade aos receptores D1. O zuclopentixol provou ser um potente neuroléptico em todos os estudos conduzidos para verificar a atividade neuroléptica (bloqueador de receptor de dopamina). A correlação é encontrada em modelos de teste in vivo, a afinidade para os sítios de ligação da dopamina D2 in vitro e a média, em doses diárias antipsicóticas.

A inibição da atividade locomotora e do prolongamento do tempo de sono induzido por álcool e barbitúricos indica uma ação sedativa de zuclopentixol.

Como a maioria dos outros neurolépticos, o zuclopentixol aumenta os níveis de prolactina sérica.

### **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICA**

#### **ABSORÇÃO**

A administração oral resultou em níveis séricos máximos em cerca de 4 horas. O zuclopentixol pode ser tomado independentemente da ingestão de alimentos. A biodisponibilidade oral é cerca de 44%.

#### **DISTRIBUIÇÃO**

O volume de distribuição aparente ( $V_d$ )<sub>β</sub> é cerca de 20 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98-99%.

#### **BIOTRANSFORMAÇÃO**

O metabolismo do zuclopentixol ocorre através de três rotas principais: sulfoxidação, N-dealquilação da cadeia lateral e conjugação com ácido glicurônico. Os metabólitos são desprovidos de atividade psicofarmacológica. O zuclopentixol é dominante em relação aos metabólitos no cérebro e em outros tecidos.

#### **ELIMINAÇÃO**

A meia-vida ( $T_{1/2}$ ) do zuclopentixol é de cerca de 20 horas e a depuração sistêmica média (Cl) é de aproximadamente 0,86 l/min.

O zuclopentixol é excretado principalmente nas fezes, mas também (cerca de 10%) pela urina. Apenas 0,1% da dose é excretada inalterada pela urina, o que significa que a carga da droga nos rins é insignificante.

O zuclopentixol é excretado em pequenas quantidades no leite materno. Em estado estacionário, a razão leite/plasma em mulheres tratadas por via oral ou com o decanoato é de aproximadamente 0,29.

#### **LINEARIDADE**

A cinética é linear. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são atingidos em cerca de 3-5 dias. A média do nível plasmático mínimo no estado estacionário correspondente a 20 mg de zuclopentixol oral uma vez ao dia foi de aproximadamente 25 nmol/l.

#### **IDOSOS**

Os parâmetros farmacocinéticos são amplamente independentes da idade dos pacientes.

### **FUNÇÃO RENAL REDUZIDA**

Com base nas características acima descritas em relação à eliminação, é razoável supor que a função renal reduzida não seja capaz de influenciar os níveis séricos do fármaco.

### **FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA**

Não há dados disponíveis.

### **POLIFORMISMO**

Uma investigação in vivo demonstrou que algumas partes do metabolismo estão sujeitas ao polimorfismo genético da oxidação debrisoquina/esparteína (CYP2D6).

### **RELAÇÃO FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA**

A concentração sérica mínima (ou seja, a concentração medida imediatamente antes da administração de uma dose) de 2,8-12 ng / ml (7-30 nmol / l) é sugerida como guia para o tratamento de manutenção de pacientes esquizofrênicos com grau baixo-moderado da doença.

### **INÍCIO DE AÇÃO**

Após a administração oral, o zuclopentixol atinge a sua concentração máxima em torno de 4 horas (2-12h). Os comprimidos do zuclopentixol deverão ser administrados em intervalos de, no máximo, 24 horas. Para a observação de melhora clínica significativa de quadros psicóticos agudos serão necessários dias ou semanas, dependendo da intensidade do quadro clínico e da dose utilizada.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O CLOPIXOL® é contra-indicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ver COMPOSIÇÃO).

O CLOPIXOL® também é contra-indicado em pacientes com colapso circulatório, nível reduzido de consciência devido a qualquer causa (por exemplo, intoxicação por álcool, barbitúricos ou opiáceos) ou coma.

### **FERTILIDADE , GRAVIDEZ, E LACTAÇÃO**

#### **GRAVIDEZ**

Categoria de risco B: O dicloridrato de zuclopentixol não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que o benefício esperado para a paciente supere o risco teórico para o feto.

Neonatos expostos a antipsicóticos (incluindo zuclopentixol) durante o último trimestre de gravidez estão sob risco de reações adversas, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de descontinuação, que podem variar em intensidade e duração após o parto. Existem relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremores, sonolência, dificuldade respiratória ou distúrbio alimentar. Conseqüentemente, recém-nascidos precisam ser cuidadosamente monitorados.

Os estudos em animais apresentaram toxicidade reprodutiva (ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA).

#### **AMAMENTAÇÃO**

Como o zuclopentixol é encontrado no leite materno em baixas concentrações, não é esperado que afete o bebê quando são utilizadas doses terapêuticas. A dose ingerida pela criança é inferior a 1% do peso relacionado à dose materna (em mg/kg). A amamentação pode ser mantida durante o tratamento com o zuclopentixol, se considerada importante clinicamente; porém, é recomendada a observação frequente da criança, especialmente nas primeiras quatro semanas após o parto.

#### **FERTILIDADE**

Em humanos, há relatos de efeitos adversos tais como hiperprolactinemia, galactorreia, amenorreia, disfunção erétil e falha na ejaculação (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS). Estes eventos podem ter um impacto negativo sobre a função sexual feminina e/ ou masculina. Ena fertilidade.

Se ocorrer hiperprolactinemia, galactorreia, amenorreia ou disfunções sexuais clinicamente significativa, a redução da dose (se possível) ou a descontinuação deve ser considerada. Os efeitos são reversíveis com a descontinuação.

A administração do zuclopentixol em ratos machos e fêmeas foi associada a um pequeno atraso no acasalamento. Em um experimento onde zuclopentixol foi administrada através da alimentação, foi observada redução do acasalamento e da taxa de concepção foi notada.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A possibilidade de desenvolvimento de síndrome neuroléptica maligna (SNM) (hipertermia, rigidez muscular, flutuação da consciência, instabilidade do sistema nervoso autônomo) existe com qualquer neuroléptico. O risco é possivelmente maior com os agentes mais potentes. Pacientes com síndrome cerebral orgânica pré-existente, retardo mental e abuso de álcool e opiáceos estão sobre-representados entre os casos fatais.

Tratamento da SNM: interrupção do neuroléptico; tratamento sintomático e o uso de medidas gerais de suporte; bromocriptina e dantroleno podem ser úteis.

Os sintomas podem persistir por mais de uma semana após a interrupção de neurolépticos orais e podem se prolongar mais quando associados com as drogas de depósito.

Como outros neurolépticos, o zuclopentixol deve ser usado com precaução em doentes com síndrome cerebral orgânica, convulsões e doença hepática avançada.

Tal como descrito para outros psicotrópicos, o zuclopentixol pode modificar as respostas da insulina à glicose, sendo necessário o ajuste da terapia antidiabética em pacientes diabéticos.

Os pacientes na terapia de longo prazo, especialmente em doses elevadas, devem ser cuidadosamente monitorizados e avaliados periodicamente para decidir se a dose de manutenção pode ser reduzida.

Tal como acontece com outros fármacos pertencentes à classe terapêutica dos antipsicóticos, o zuclopentixol pode causar prolongamento do intervalo QT. A persistência do intervalo QT prolongado pode aumentar o risco de arritmias malignas. Portanto, o zuclopentixol deve ser usado com precaução em indivíduos susceptíveis (com hipocalcemia, hipomagnesemia ou predisposição genética) e em doentes com história de doenças cardiovasculares como, por exemplo, histórico de prolongamento do intervalo QT, bradicardia importante (<50 batimentos por minuto), infarto agudo do miocárdio recente, insuficiência cardíaca descompensada ou arritmias cardíacas. O tratamento concomitante com outros antipsicóticos deve ser evitado (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) têm sido relatados com drogas antipsicóticas. Uma vez que os pacientes tratados com antipsicóticos geralmente apresentam fatores de risco para TEV adquirido, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com o zuclopentixol e medidas preventivas devem ser tomadas.

## **IDOSOS**

### **Cerebrovascular**

Um risco aproximadamente três vezes maior de eventos adversos cerebrovasculares com alguns antipsicóticos atípicos foi observado em estudos clínicos placebo controlados, randomizados, em população com demência. O mecanismo para este aumento do risco não é conhecido. Um aumento do risco não pode ser excluído para outros antipsicóticos ou outras populações de pacientes. O zuclopentixol deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para acidente vascular cerebral.

### **Aumento da mortalidade em idosos com demência**

Dados de dois grandes estudos observacionais mostraram que idosos com demência que são tratados com antipsicóticos têm um pequeno risco aumentado de morte comparado com aqueles que não são tratados. Não existem dados suficientes para dar uma estimativa precisa da magnitude do risco, e a causa do aumento do risco não é conhecida.

O zuclopentixol não é licenciado para o tratamento das alterações de comportamento relacionadas à demência.

### **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

CLOPIXOL® tem ação sedativa. Os pacientes que utilizam medicamentos psicotrópicos podem vir a ter algum comprometimento da atenção e da concentração em geral e devem ser advertidos quanto à sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.

**DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS A SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**

**Os comprimidos de CLOPIXOL® contêm LACTOSE. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de lactase Lapp ou má-absorção de glucose-galactose não devem receber este medicamento.**

**Os comprimidos contêm óleo de mamona hidrogenado, que pode causar indisposição estomacal e diarreia.**

#### **CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)**

O CLOPIXOL® não é recomendado para crianças e adolescentes, pois não há experiência clínica nesta população.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Combinações que exigem precaução

O zuclopentixol pode aumentar o efeito sedativo do álcool, os efeitos dos barbitúricos e de outros depressores do SNC.

Os neurolépticos podem aumentar ou diminuir o efeito de anti-hipertensivos; o efeito anti-hipertensivo da guanetidina e de compostos semelhantes é reduzido.

O uso concomitante de neurolépticos e do lítio aumenta o risco de neurotoxicidade.

Os antidepressivos tricíclicos e os neurolépticos mutuamente inibem os seus metabolismos.

O zuclopentixol pode reduzir o efeito da levodopa e o efeito de outras drogas adrenérgicas.

O uso concomitante de metoclopramida e piperazina aumenta o risco de alterações extrapiramidais.

Uma vez que o zuclopentixol é parcialmente metabolizado pelo CYP2D6, o uso concomitante de drogas que inibem esta enzima pode levar à diminuição da depuração do zuclopentixol.

Aumentos no intervalo QT relacionados ao tratamento com antipsicóticos podem ser exacerbados pela co-administração de outros fármacos que aumentam significativamente o intervalo QT. A co-administração dessas drogas deve ser evitada, tais como:

- classe Ia e III de antiarrítmicos (ex.: quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilide)
- alguns antipsicóticos (ex.: tioridazina)
- alguns macrolídeos (ex.: eritromicina)
- alguns anti-histamínicos (ex.: terfenadina, astemizol)
- alguns antibióticos da classe das quinolonas (ex.: gatifloxacina, moxifloxacina).

A lista acima não é completa e outros fármacos conhecidos por aumentar significativamente o intervalo QT (ex.: cisaprida, lítio) devem ser evitados.

Drogas conhecidas por causar distúrbios eletrolíticos como diuréticos tiazídicos (hipocalemia) e as drogas conhecidas por aumentar a concentração plasmática do zuclopentixol também devem ser utilizadas com precaução, pois podem aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias malignas (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **ALTERAÇÕES TESTES LABORATORIAIS**

Exames laboratoriais de rotina no sangue, o que inclui exames de avaliação das funções renal e hepática, bem como aferição da frequência cardíaca e da pressão arterial, foram realizados em diversos estudos. Em geral, não foram evidenciadas alterações laboratoriais significativas durante o tratamento com o zuclopentixol. Foi registrado um caso de aumento da bilirrubina, TGO e TGP. Em três casos foi registrado um decréscimo dos valores de TGO, TGP e LDH, que estavam altos previamente ao tratamento. Foi registrado um caso de pequena linfocitose. (ver em REAÇÕES ADVERSAS).

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Guardar o CLOPIXOL® em temperatura ambiente (entre 15°C - 30°C). Proteger a embalagem da umidade e do calor.

O prazo de validade do CLOPIXOL® é de 24 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.



**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **ASPECTO FÍSICO DO CLOPIXOL®**

CLOPIXOL® 10 mg comprimido revestido: redondo, biconvexo, marrom claro avermelhado.

CLOPIXOL® 25 mg comprimido revestido: redondo, biconvexo, marrom avermelhado.

#### **CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

O CLOPIXOL® não tem cheiro ou gosto.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **MODO DE USAR**

Os comprimidos do CLOPIXOL® são administrados por via oral, uma única vez ao dia. Os comprimidos do CLOPIXOL® podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

#### **POSOLOGIA**

##### **Adultos**

A dose deve ser ajustada individualmente, de acordo com a condição do paciente. Em geral, pequenas doses devem ser usadas inicialmente e aumentadas o mais rápido possível, com base na resposta terapêutica, até a dose efetiva. A dose de manutenção geralmente pode ser administrada em dose única ao deitar.

##### **Esquizofrenia aguda e outras psicoses agudas. Estados de agitação grave aguda. Mania.**

Geralmente 10-50 mg/dia. Nos casos moderados a graves, inicialmente 20 mg/dia e aumentar, se necessário, em 10-20 mg a cada 2 a 3 dias até 75 mg/dia ou mais. A dose máxima a cada tomada é de 40 mg e ao dia é de 150 mg.

##### **Esquizofrenia crônica e outras psicoses crônicas**

A dose de manutenção geralmente é de 20-40 mg/dia.

#### **PACIENTES IDOSOS (> 65 ANOS DE IDADE)**

Os doentes idosos devem receber as menores doses do intervalo de dose preconizado.

#### **CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)**

O CLOPIXOL® não é recomendado para uso em crianças devido à falta de experiência clínica.

#### **FUNÇÃO RENAL REDUZIDA**

O CLOPIXOL® pode ser administrado em doses usuais em pacientes com função renal reduzida.

#### **FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA**

Uma administração cuidadosa deve ser realizada e, se possível, é aconselhável uma determinação dos níveis séricos.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os efeitos indesejáveis são, em sua maioria, dose-dependentes. A frequência e a gravidade são mais acentuadas na fase inicial do tratamento e diminuem durante a continuação do tratamento.

Reações extrapiramidais podem ocorrer, especialmente na fase inicial do tratamento. Na maioria dos casos, estes eventos adversos podem ser controlados satisfatoriamente através da redução da dose e/ou do uso de medicamentos antiparkinsonianos. O uso profilático de rotina de medicamentos antiparkinsonianos não é recomendado. Medicamentos antiparkinsonianos não aliviam a discinesia tardia e podem agravá-la. Nestes casos é recomendada a redução da dose ou, se possível, a descontinuação da terapia com o zuclopentixol. Nos casos de acatisia persistente, um benzodiazepínico ou o uso do propranolol podem ser úteis.

As frequências dos efeitos indesejáveis verificados com pacientes que utilizaram o CLOPIXOL® foram as seguintes: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1000 e ≤1/100), raro (>1/10000 e ≤1/1000), muito raro (≤1/10000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

Distúrbios do sangue e sistema linfático	Raro	trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitose
Distúrbios do sistema imunológico	Raro	hipersensibilidade, choque anafilático
Distúrbios endócrinos	Raro	hiperprolactinemia
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Comum	aumento do apetite, aumento de peso
	Incomum	diminuição do apetite, perda de peso
	Raro	hiperglicemia, intolerância à glicose, hiperlipidemia
Distúrbios psiquiátricos	Comum	insônia, depressão, ansiedade, nervosismo, sonhos anormais, agitação, diminuição da libido
	Incomum	apatia, pesadelos, aumento da libido, estados confusionais
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	sonolência, acatisia, hipercinesia, hipocinesia
	Comum	tremor, distonia, hipertonia, tontura, cefaléia, parestesia, comprometimento da atenção, amnésia, alterações da marcha
	Incomum a Raro	discinesia tardia, hiperreflexia, discinesia, <i>parkinsonismo</i> , síncope, ataxia, distúrbio da fala, hipotonia, convulsões, enxaqueca
	Muito Raro	síndrome neuroléptica maligna
Distúrbios oculares	Comum	distúrbio de acomodação visual, visão anormal
	Incomum	crise oculógira, midríase
Distúrbios do ouvido e labirinto	Comum	vertigem
	Incomum	hiperacusia, <i>tinnitus</i>
Distúrbios cardíacos	Comum	taquicardia, palpitações
	Raro	prolongamento do intervalo QT
Distúrbios vasculares	Incomum	hipotensão arterial, fogachos
	Muito Raro	tromboembolismo venoso
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	congestão nasal, dispnéia
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	boca seca
	Comum	hipersecreção salivar, constipação, vômito, dispepsia, diarreia
	Incomum	dor abdominal, náuseas, flatulência

Distúrbios hepato-biliares	Incomum	testes de função hepática anormal
	Muito Raro	hepatite colestática, icterícia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Comum	hiperidrose, prurido
	Incomum	erupção cutânea, reação de fotossensibilidade, transtorno de pigmentação, seborréia, dermatite, púrpura
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	mialgia
	Incomum	rigidez muscular, trismo, torcicolo
Distúrbios renais e urinários	Comum	transtorno miccional, retenção urinária, poliúria
Puerpério, gravidez e afecções perinatais.	Desconhecido	Síndrome de descontinuação por neonatos. (ver Fertilidade, Gravidez e Lactação)
Distúrbios dos órgãos genitais e da mama	Incomum	problemas de ejaculação, disfunção erétil, anorgasmia feminina, secura vulvovaginal
	Raro	ginecomastia, galactorreia, amenorreia, priapismo
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	astenia, fadiga, mal estar, dor
	Incomum	sede, reação no local da injeção, hipotermia, febre

Tal como acontece com outros fármacos pertencentes à classe terapêutica dos antipsicóticos, casos raros de prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares - fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, *Torsades de Pointes* - e morte súbita inexplicada têm sido relatados para o zuclopentixol (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A interrupção abrupta do zuclopentixol pode ser acompanhada por sintomas de descontinuação. Os sintomas mais comuns são náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, rinorreia, sudorese, mialgias, parestesias, insônia, agitação, ansiedade e agitação. Os pacientes também podem experimentar vertigem, sentimentos alternados de calor e frio, e tremores. Os sintomas começam geralmente dentro de 1-4 dias da descontinuação e diminuem no prazo de 7 a 14 dias.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Os sintomas de overdose incluem sonolência, coma, distúrbios do movimento, convulsões, choque, hipertermia/hipotermia. Alterações no ECG, prolongamento do intervalo QT, *Torsades de Pointes*, parada cardíaca e arritmias ventriculares foram relatados quando foram administradas superdoses juntamente com outras drogas conhecidas por afetar o coração.

A dose mais alta de zuclopentixol administrada oralmente em estudos clínicos foi de 450 mg diários.

#### **CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE**

O tratamento é sintomático e de suporte. Medidas de apoio aos sistemas respiratório e cardiovascular devem ser instituídas. A epinefrina (adrenalina) não deve ser usada, pois pode resultar em uma maior redução da pressão arterial. Convulsões podem ser tratadas com o diazepam e os distúrbios do movimento com o biperideno.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0475.0045.001-5  
1.0475.0045.003-1

Farm. Resp.: Michele Medeiros Rocha – CRF-RJ 9597

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Fabricado e embalado por H.Lundbeck A/S, Copenhague – Dinamarca  
Importado e distribuído por Lundbeck Brasil Ltda.  
Rua Maxwell, 116 – Rio de Janeiro – RJ  
CNPJ: 04.522.600/0001-70

Central de Atendimento: 0800-282-4445



REG\_00048126 v. 2.0



# **CLOPIXOL®**

Clopixol Depot 200 mg/ ml  
(injetável)

## **BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**CLOPIXOL DEPOT®**

decanoato de zuclopentixol

### **APRESENTAÇÃO**

### **USO ADULTO**

### **ADMINISTRAÇÃO**

USO INTRAMUSCULAR

**CLOPIXOL DEPOT®** 200 mg/ml é apresentado em cartuchos de cartolina contendo 1 ampola de vidro de 1 ml.

### **COMPOSIÇÃO**

Cada ampola de 1 ml contém 200 mg de decanoato de zuclopentixol (substância ativa deste medicamento) e óleo vegetal Viscoleo® (triglicerídeos de cadeia média).

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

O **CLOPIXOL DEPOT®** é indicado para:

O tratamento de manutenção da esquizofrenia e de outras psicoses, especialmente com sintomas tais como alucinações, delírios e distúrbios do pensamento, associados com agitação, hostilidade e agressividade.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

#### **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA**

Toxicidade aguda

O zuclopentixol tem baixa toxicidade aguda.

Toxicidade crônica

Em estudos de toxicidade crônica não foram encontradas alterações preocupantes para o uso terapêutico do zuclopentixol.

Toxicidade na reprodução

Num estudo de terceira geração em ratos um atraso no acasalamento foi observado. Uma vez acasalados, não houve efeito sobre a fertilidade. Em um experimento onde zuclopentixol foi administrado através da alimentação, o desempenho do acasalamento foi comprometido e observou-se redução na taxa de concepção.

Estudos na reprodução animal não demonstraram evidência de efeitos embriotóxicos ou teratogênicos. Em um estudo peri/ pós-natal em ratos, doses de 5 e 15 mg/ kg/ dia resultaram em um aumento de natimortos, redução da sobrevivência das crias e atraso no desenvolvimento dos filhotes. O significado clínico destes resultados não é claro e é possível que o efeito sobre os filhotes tenha sido devido à negligência maternal das ratas que foram expostas a doses do zuclopentixol.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

O zuclopentixol não tem potencial mutagênico ou cancerígeno. Em um estudo oncogênico em ratos com 30 mg/kg/dia durante dois anos (dose superior) resultou em ligeiro aumento (não estatístico) na incidência de adenocarcinomas mamários, adenomas de ilhotas pancreáticas, carcinoma em mulheres e carcinomas da tireóide parafoliculares. O pequeno aumento na incidência destes tumores é um achado comum para os antagonistas D<sub>2</sub>, que aumentam a secreção da prolactina quando administrados nos ratos. As diferenças fisiológicas entre ratos e seres humanos em relação à prolactina tornam a relevância clínica destes resultados obscuros, mas admite-se como não sendo um risco oncogênico para humanos.

Toxicidade local

Uma lesão muscular local é vista após a injeção de soluções aquosas de neurolépticos, o que inclui o zuclopentixol. A lesão muscular mostra um grau muito maior após a aplicação de soluções aquosas de neurolépticos do que após a de soluções oleosas do decanoato e do decanoato zuclopentixol.

## **EFICÁCIA CLÍNICA E SEGURANÇA**

O uso clínico de decanoato de zuclopentixol destina-se ao tratamento de manutenção de pacientes psicóticos crônicos. Resultados positivos também foram obtidos no manejo de pacientes hiperativos e agressivos com deficiência mental.

O decanoato de zuclopentixol induz a uma sedação transitória dose-dependente. No entanto, se o tratamento é mudado do CLOPIXOL® comprimidos ou do CLOPIXOL ACUPHASE® para tratamento de manutenção com CLOPIXOL DEPOT®, a sedação não será um problema. A tolerância a este efeito sedativo inespecífico desenvolve-se rapidamente.

O decanoato de zuclopentixol é particularmente útil no tratamento de pacientes psicóticos que são agitados, hostis ou agressivos.

O decanoato de zuclopentixol permite o tratamento contínuo especialmente para os pacientes nos quais há dúvida em relação à adesão ao uso de medicamentos prescritos por via oral. Desta forma, o decanoato de zuclopentixol previne as freqüentes recaídas relacionadas à não-adesão ao uso de medicamentos por via oral.

## **EFICÁCIA**

### **Esquizofrenia crônica**

Um estudo<sup>1</sup> de 9 meses de duração avaliou a eficácia clínica do decanoato de zuclopentixol (ZPT-D; 100 a 600 mg a cada 4 semanas) e do decanoato de haloperidol (HAL-D; 38 a 200 mg a cada 4 semanas) no tratamento de manutenção de pacientes esquizofrênicos. Os pacientes foram previamente tratados por pelo menos 3 meses. Ambos os tratamentos se mostraram eficazes; na Avaliação Global de Gravidade, na semana 24, a diferença entre os grupos de tratamento foi favorável ao grupo em tratamento com o decanoato de zuclopentixol ( $p = 0,02$ ) que também apresentou uma diminuição estatisticamente significativa na Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) desde a semana 12 até o final do estudo; no grupo em tratamento com o haloperidol esta diferença só foi observada ao final do estudo.

Pelas escalas Simpson-Angus e UKU de efeitos adversos, ambos tratamentos causaram efeitos adversos de intensidade leve e em pequena quantidade<sup>1</sup>. No grupo em tratamento com o decanoato de zuclopentixol, o número de efeitos adversos psíquicos, neurológicos e autonômicos diminuiu durante as 36 semanas; no em tratamento com o decanoato de haloperidol o número de efeitos adversos psíquicos diminuiu, porém o de autonômicos aumentou. Ao final do estudo as doses médias eram de 284 mg para o grupo do decanoato de zuclopentixol e de 92 mg para o grupo do decanoato de haloperidol.

Em um outro estudo<sup>2</sup>, de 12 meses de duração, o decanoato de clopenthixol e o palmitato de flupenthixol, ambos neurolépticos de depósito do grupo dos tioxantenos, foram estudados no tratamento de manutenção de pacientes esquizofrênicos crônicos, usando-se o intervalo de 4 semanas para as injeções. Em ambos os grupos foi observada uma redução sintomatológica em todas escalas de avaliação utilizadas<sup>2</sup>.

Também foi estudada a eficácia clínica do decanoato de clopenthixol (ZPT-D) em comparação ao enato de perfenazina (PER-E) em pacientes esquizofrênicos crônicos, por 6 meses<sup>3</sup>. O efeito de ambos tratamentos foi significativo segundo as escalas de Avaliação Clínica Global (CGI), BPRS e de Observação da Evolução de Pacientes Internados (NOSIE-30). O ZPT-D apresentou diferença estatisticamente superior ao PER-E no item “desconfiança-hostilidade” da BPRS e no item “interesse social” (NOSIE-30)<sup>3</sup>.

## **Referências**

- 1) Wisted B et al. Zuclopentixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1991; 84: 14-21.
- 2) Dencker SJ et al. Clopenthixol and flupenthixol depot preparations in outpatient schizophrenics. I. A one year double-blind study of clopenthixol decanoate and flupenthixol palmitate. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1980;279:10-28.
- 3) Ahlfors UG et al. Clopenthixol decanoate and perphenazine enanthate in schizophrenic patients. A double-blind Nordic multicentre trial. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1980;279:77-91.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

### **MECANISMO DE AÇÃO**

O zuclopentixol é um neuroléptico do grupo dos tioxantenos.

O efeito dos neurolépticos antipsicóticos está relacionado com o bloqueio dos receptores da dopamina, mas possivelmente há uma contribuição do bloqueio dos receptores 5-HT (5-hidroxitriptamina). *In vitro*, o zuclopentixol tem alta afinidade para receptores de dopamina D1 e D2, por receptores alfa-1-adrenérgicos e receptores 5-HT<sub>2</sub>, mas não

tem afinidade para receptores colinérgicos muscarínicos. Tem fraca afinidade pelo receptor histaminérgico (H1) e nenhuma afinidade bloqueadora de alfa-2-adrenoreceptores.

*In vivo*, a afinidade com os sítios de ligação D<sub>2</sub> é maior em relação à afinidade aos receptores D<sub>1</sub>. O zuclopentixol provou ser um potente neuroléptico em todos os estudos conduzidos para verificar a atividade neuroléptica (bloqueador de receptor de dopamina). A correlação é encontrada em modelos de teste *in vivo*, a afinidade para os sítios de ligação da dopamina D<sub>2</sub> *in vitro* e a média, em doses diárias antipsicóticas.

Como a maioria dos outros neurolépticos, o zuclopentixol aumenta os níveis de prolactina sérica.

Estudos farmacológicos demonstraram claramente que o decanoato zuclopentixol em óleo tem um efeito neuroléptico prolongado e que a quantidade de medicamento necessária para manter um determinado efeito durante um longo período é consideravelmente menor com o preparo do depósito do que com a administração oral diária de zuclopentixol. Em termos de uso clínico, os achados em estudos farmacológicos podem indicar que um efeito neuroléptico prolongado sem sedação evidente pode ser obtido com uma preparação de depósito. Além disso, é esperado que o risco de interferência com os anestésicos seja reduzido.

## **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

### **ABSORÇÃO**

Pela esterificação do zuclopentixol com ácido decanoico, o zuclopentixol torna-se uma substância mais lipofílica, o decanoato de zuclopentixol. Quando dissolvido em óleo e injetado por via intramuscular, o éster difunde-se lentamente a partir do óleo para a fase aquosa do corpo onde é rapidamente hidrolisado, liberando o zuclopentixol ativo. Após injeção intramuscular, a concentração sérica máxima é atingida em um período de 3– 7 dias. Com uma meia-vida estimada de 3 semanas (refletindo a liberação a partir do depósito), uma condição de estado estacionário será alcançada após aproximadamente 3 meses de administração consecutivas.

### **DISTRIBUIÇÃO**

O volume de distribuição aparente ( $V_d$ )<sub>β</sub> é cerca de 20 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98-99%.

### **BIOTRANSFORMAÇÃO**

O metabolismo do zuclopentixol ocorre através de três rotas principais: sulfoxidação, N-dealquilação da cadeia lateral e conjugação com ácido glicurônico. Os metabólitos são desprovidos de atividade psicofarmacológica. O zuclopentixol é dominante em relação aos metabólitos no cérebro e em outros tecidos.

### **ELIMINAÇÃO**

A meia-vida ( $T_{1/2}$ ) do zuclopentixol é de cerca de 20 horas e a depuração sistêmica média (Cl<sub>s</sub>) é de aproximadamente 0,86 l/min.

O zuclopentixol é excretado principalmente nas fezes, mas também (cerca de 10%) pela urina. Apenas 0,1% da dose é excretada inalterada pela urina, o que significa que a carga da droga nos rins é insignificante.

O zuclopentixol é excretado em pequenas quantidades no leite materno. Em estado estacionário, a razão leite/plasma em mulheres tratadas por via oral ou com o decanoato é de aproximadamente 0,29.

### **LINEARIDADE**

A cinética é linear. A média no estado estacionário do nível sérico do zuclopentixol correspondente a uma dose de 200 mg de decanoato de zuclopentixol a cada duas semanas é de cerca de 10 ng/ml (25 nmol/l).

### **IDOSOS**

Os parâmetros farmacocinéticos são amplamente independentes da idade dos pacientes.

### **FUNÇÃO RENAL REDUZIDA**

Com base nas características acima descritas em relação à eliminação, é razoável supor que a função renal reduzida não seja capaz de influenciar os níveis séricos do fármaco.

### **FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA**

Não há dados disponíveis



## **POLIFORMISMO**

Uma investigação *in vivo* demonstrou que algumas partes do metabolismo estão sujeitas ao polimorfismo genético da oxidação debrisoquina/esparteína (CYP2D6).

## **RELAÇÃO FARMACODINÂMICA/ FARMACOCINÉTICA**

Uma pré-injeção de soro (plasma) de concentração de 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) e uma relação max./min. de flutuação de <2,5 é sugerido como uma orientação para o tratamento de manutenção de pacientes esquizofrênicos com um grau baixo a moderado da doença. Farmacocineticamente uma dose de 200 mg a cada 2 semanas ou de 400 mg a cada 4 semanas de decanoato zuclopentixol é equivalente a uma dose oral diária de 25 mg zuclopentixol.

## **INÍCIO DE AÇÃO**

Após a primeira aplicação do decanoato de zuclopentixol serão necessários 2 a 3 dias para o início de sua ação. A partir de então, o decanoato de zuclopentixol deverá ser reaplicado a cada 2 a 4 semanas. Após repetidas aplicações mantém-se um estado de equilíbrio.

## **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

O CLOPIXOL DEPOT<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ver COMPOSIÇÃO).

O CLOPIXOL DEPOT<sup>®</sup> também é contraindicado em pacientes com colapso circulatório, nível reduzido de consciência devido a qualquer causa (por exemplo, intoxicação por álcool, barbitúricos ou opiáceos) ou coma.

## **FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

### **GRAVIDEZ**

Categoria de risco B: o decanoato de zuclopentixol não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que o benefício esperado para a paciente supere o risco teórico para o feto.

Neonatos expostos a antipsicóticos (o que inclui o decanoato de zuclopentixol) durante o último trimestre de gravidez estão sob risco de reações adversas, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de descontinuação, que podem variar em intensidade e duração após o parto. Existem relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremores, sonolência, dificuldade respiratória ou distúrbio alimentar. Consequentemente, recém-nascidos precisam ser cuidadosamente monitorados.

Os estudos em animais apresentaram toxicidade reprodutiva (ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA).

### **AMAMENTAÇÃO**

Como o zuclopentixol é encontrado no leite materno em baixas concentrações, não é esperado que afete o bebê quando são utilizadas doses terapêuticas. A dose ingerida pela criança é inferior a 1% do peso relacionado à dose materna (em mg/kg). A amamentação pode ser mantida durante o tratamento com o decanoato de zuclopentixol, se considerada importante clinicamente; porém, é recomendada a observação frequente da criança, especialmente nas primeiras quatro semanas após o parto.

### **FERTILIDADE**

Em humanos, há relatos de efeitos adversos tais como hiperprolactinemia, galactorreia, amenorreia, disfunção erétil e falha na ejaculação (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS). Estes eventos podem ter um impacto negativo sobre a função sexual feminina e/ ou masculina. Ena fertilidade.

Se ocorrer hiperprolactinemia, galactorreia, amenorreia ou disfunções sexuais clinicamente significativa, a redução da dose (se possível) ou a descontinuação deve ser considerada. Os efeitos são reversíveis com a descontinuação.

A administração do zuclopentixol em ratos machos e fêmeas foi associada a um pequeno atraso no acasalamento. Em um experimento onde zuclopentixol foi administrada através da alimentação, foi observada redução do acasalamento e da taxa de concepção foi notada.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A possibilidade de desenvolvimento de síndrome neuroléptica maligna (SNM) (hipertermia, rigidez muscular, flutuação da consciência, instabilidade do sistema nervoso autônomo) existe com qualquer neuroléptico. O risco é possivelmente maior com os agentes mais potentes. Pacientes com síndrome cerebral orgânica pré-existente, retardo mental, abuso de álcool e opiáceos estão sobre-representados entre os casos fatais.

Tratamento da SNM: interrupção do neuroléptico; tratamento sintomático e o uso de medidas gerais de suporte; bromocriptina e dantroleno podem ser úteis.

Os sintomas podem persistir por mais de uma semana após a interrupção de neurolépticos orais e podem se prolongar mais quando associados com as drogas de depósito.

Como outros neurolépticos, o decanoato de zuclopentixol deve ser usado com precaução em doentes com síndrome cerebral orgânica, convulsões e doença hepática avançada.

Tal como descrito para outros psicotrópicos, o decanoato de zuclopentixol pode modificar as respostas da insulina à glicose, sendo necessário o ajuste da terapia antidiabética em pacientes diabéticos.

Os pacientes na terapia de longo prazo, especialmente em doses elevadas, devem ser cuidadosamente monitorizados e avaliados periodicamente para decidir se a dose de manutenção pode ser reduzida.

Tal como acontece com outros fármacos pertencentes à classe terapêutica dos antipsicóticos, o decanoato de zuclopentixol pode causar prolongamento do intervalo QT. A persistência do intervalo QT prolongado pode aumentar o risco de arritmias malignas. Portanto, o decanoato de zuclopentixol deve ser usado com precaução em indivíduos susceptíveis (com hipocalcemia, hipomagnesia ou predisposição genética) e em doentes com história de doenças cardiovasculares como, por exemplo, histórico de prolongamento do intervalo QT, bradicardia importante (<50 batimentos por minuto), infarto agudo do miocárdio recente, insuficiência cardíaca descompensada ou arritmias cardíacas. O tratamento concomitante com outros antipsicóticos deve ser evitado (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) têm sido relatados com drogas antipsicóticas. Uma vez que os pacientes tratados com antipsicóticos geralmente apresentam fatores de risco para TEV adquirido, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com o decanoato de zuclopentixol e medidas preventivas devem ser tomadas.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com o uso de antipsicóticos, incluindo o decanoato de zuclopentixol.

Antipsicóticos de depósito de longa ação devem ser utilizados com precaução em combinação com outros medicamentos conhecidos por apresentar potencial mielossupressor, uma vez que estes medicamentos não podem ser removidos rapidamente do organismo em condições onde isto seja necessário.

### IDOSOS

#### Cerebrovascular

Um risco aproximadamente três vezes maior de eventos adversos cerebrovasculares com alguns antipsicóticos atípicos foi observado em estudos clínicos placebo controlados, randomizados, em população com demência. O mecanismo para este aumento do risco não é conhecido. Um aumento do risco não pode ser excluído para outros antipsicóticos ou outras populações de pacientes. O decanoato de zuclopentixol deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para acidente vascular cerebral.

#### Aumento da mortalidade em idosos com demência

Dados de dois grandes estudos observacionais mostraram que idosos com demência que são tratados com antipsicóticos têm um pequeno risco aumentado de morte comparado com aqueles que não são tratados. Não existem dados suficientes para dar uma estimativa precisa da magnitude do risco, e a causa do aumento do risco não é conhecida.

O decanoato de zuclopentixol não é aprovado para o tratamento das alterações de comportamento relacionadas à demência.

#### Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

CLOPIXOL DEPOT® tem ação sedativa. Os pacientes que utilizam medicamentos psicotrópicos podem vir a ter algum comprometimento da atenção e da concentração em geral e devem ser advertidos quanto à sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.

**DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS A SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**

#### **CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)**

O CLOPIXOL DEPOT® não é recomendado para crianças e adolescentes, pois não há experiência clínica nesta população.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Combinações que exigem precaução

O decanoato de zuclopentixol pode aumentar o efeito sedativo do álcool, os efeitos dos barbitúricos e de outros depressores do SNC.

Os neurolépticos podem aumentar ou diminuir o efeito de anti-hipertensivos; o efeito anti-hipertensivo da guanetidina e de compostos semelhantes é reduzido.

O uso concomitante de neurolépticos e do lítio aumenta o risco de neurotoxicidade.

Os antidepressivos tricíclicos e os neurolépticos mutuamente inibem os seus metabolismos.

O decanoato de zuclopentixol pode reduzir o efeito da levodopa e o efeito de outras drogas adrenérgicas.

O uso concomitante de metoclopramida e piperazina aumenta o risco de alterações extrapiramidais.

Uma vez que o zuclopentixol é parcialmente metabolizado pelo CYP2D6, o uso concomitante de drogas que inibem esta enzima pode levar à diminuição da depuração do zuclopentixol.

Aumentos no intervalo QT relacionados ao tratamento com antipsicóticos podem ser exacerbados pela co-administração de outros fármacos que aumentam significativamente o intervalo QT. A co-administração dessas drogas deve ser evitada, tais como:

- classe Ia e III de antiarrítmicos (ex.: quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilide)
- alguns antipsicóticos (ex.: tioridazina)
- alguns macrolídeos (ex.: eritromicina)
- alguns anti-histamínicos (ex.: terfenadina, astemizol)
- alguns antibióticos da classe das quinolonas (ex.: gatifloxacina, moxifloxacina).

A lista acima não é completa e outros fármacos conhecidos por aumentar significativamente o intervalo QT (ex.: cisaprida, lítio) devem ser evitados.

Drogas conhecidas por causar distúrbios eletrolíticos como diuréticos tiazídicos (hipocalemia) e as drogas conhecidas por aumentar a concentração plasmática do decanoato de zuclopentixol também devem ser utilizadas com precaução, pois podem aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias malignas (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **ALTERAÇÕES TESTES LABORATORIAIS**

Testes laboratoriais de rotina de sangue, o que inclui as funções hepática e renal, bem como aferição de frequência cardíaca e da pressão arterial foram realizados em diversos estudos, em um total de 524 pacientes. Em poucos estudos também foram realizados ECG e EEG. De forma geral, os parâmetros laboratoriais não evidenciaram alterações durante o tratamento. As transaminases, em 6 pacientes, e a fosfatase alcalina, em 2 pacientes, se apresentaram levemente aumentadas. Um pequeno aumento dos leucócitos também foi registrado.

Portanto, o CLOPIXOL DEPOT® pode alterar testes de função hepática (ver em REAÇÕES ADVERSAS).

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Guardar o CLOPIXOL DEPOT® em temperatura ambiente (entre 15°C - 30°C). Manter a ampola na embalagem, protegendo-a da luz e do calor.

O prazo de validade do CLOPIXOL DEPOT® é de 36 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **ASPECTO FÍSICO DO CLOPIXOL DEPOT®**

CLOPIXOL DEPOT® é um óleo amarelado, límpido, , praticamente livre de partículas.

#### **CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

CLOPIXOL DEPOT® não tem cheiro ou gosto.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **POSOLOGIA**

##### **Adultos**

A dose e o intervalo entre as injeções devem ser ajustadas individualmente de acordo com a condição do paciente de modo a atingir o máximo da supressão dos sintomas psicóticos com um mínimo de efeitos adversos.

A dose usual é de 200-400 mg (1-2 ml), a cada duas a quatro semanas. Alguns pacientes podem necessitar de doses maiores ou intervalos menores entre as doses.

A injeção de volumes maiores que 2 ml deve ser distribuída em 2 locais de aplicação.

Na mudança da medicação do Clopixol® comprimidos ou Clopixol® Acuphase para o tratamento de manutenção com Clopixol® Depot, deve-se seguir as seguintes diretrizes:

- 1) Mudança do zuclopentixol comprimidos por via oral para o decanoato de zuclopentixol:  
X mg de zuclopentixol oral corresponde a 8X mg de decanoato de zuclopentixol a cada 2 semanas; X mg de zuclopentixol oral corresponde a 16X mg de decanoato de zuclopentixol a cada 4 semanas.

O zuclopentixol oral precisa ser mantido durante a primeira semana após a primeira injeção, mas em doses decrescentes.

- 2) Mudança do acetato de zuclopentixol para o decanoato de zuclopentixol:  
Concomitantemente com a última injeção do acetato de zuclopentixol (100 mg), 200-400 mg (1-2 ml) do decanoato de zuclopentixol 200 mg/ml devem ser administrados por via intramuscular e posteriormente repetidas a cada 2 semanas. Doses maiores ou intervalos menores podem ser necessários.

Pacientes que estão sendo transferidos de outras preparações de depósito devem receber uma dose considerando-se a proporção de 200 mg do decanoato zuclopentixol como equivalente a 25 mg do decanoato de flufenazina ou a 50 mg do decanoato de haloperidol.

As doses subsequentes de decanoato zuclopentixol e intervalo entre as injeções devem ser ajustadas de acordo com a resposta do paciente.

#### **PACIENTES IDOSOS (> 65 ANOS DE IDADE)**

Pacientes idosos devem receber doses equivalentes ao limite inferior do intervalo de dose usualmente recomendada.

#### **CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)**

O CLOPIXOL DEPOT® não é recomendado para uso em crianças devido à falta de experiência clínica.

#### **FUNÇÃO RENAL REDUZIDA**

O CLOPIXOL DEPOT® pode ser administrado em doses usuais em pacientes com função renal reduzida.

## FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA

Uma administração cuidadosa deve ser realizada e, se possível, é aconselhável uma determinação dos níveis séricos.

## MODO DE USAR

O CLOPIXOL DEPOT® deve ser administrado por injeção intramuscular (IM) no quadrante superior externo da região glútea. Volumes de injeção superiores a 2 ml devem ser distribuídos entre dois locais de injeção. A tolerabilidade local é boa.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis são, em sua maioria, dose-dependentes. A frequência e a gravidade são mais acentuadas na fase inicial do tratamento e diminuem durante a continuação do tratamento.

Reações extrapiramidais podem ocorrer, especialmente, nos primeiros dias após uma injeção e na fase inicial do tratamento. Na maioria dos casos, estes eventos adversos podem ser controlados satisfatoriamente através da redução da dose e/ou do uso de medicamentos antiparkinsonianos. O uso profilático de rotina de medicamentos antiparkinsonianos não é recomendado. Medicamentos antiparkinsonianos não aliviam a discinesia tardia e podem agravá-la. Nestes casos é recomendada a redução da dose ou, se possível, a descontinuação da terapia com o zuclopentixol. Nos casos de acatisia persistente, um benzodiazepínico ou o uso do propranolol podem ser úteis.

As frequências dos efeitos indesejáveis verificados com pacientes que utilizaram o CLOPIXOL DEPOT® foram as seguintes: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1000 e ≤1/100), raro (>1/10000 e ≤1/1000), muito raro (≤1/10000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

Distúrbios do sangue e sistema linfático	Raro	trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitose
Distúrbios do sistema imunológico	Raro	hipersensibilidade, choque anafilático
Distúrbios endócrinos	Raro	hiperprolactinemia
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Comum	aumento do apetite, aumento de peso
	Incomum	diminuição do apetite, perda de peso
	Raro	hiperglicemia, intolerância à glicose, hiperlipidemia
Distúrbios psiquiátricos	Comum	insônia, depressão, ansiedade, nervosismo, sonhos anormais, agitação, diminuição da libido
	Incomum	apatia, pesadelos, aumento da libido, estados confusionais
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	sonolência, acatisia, hiperkinesia, hipocinesia
	Comum	tremor, distonia, hipertonia, tontura, cefaléia, parestesia, comprometimento da atenção, amnésia, alterações da marcha
	Incomum a Raro	discinesia tardia, hiperreflexia, discinesia, <i>parkinsonismo</i> , síncope, ataxia, distúrbio da fala, hipotonia, convulsões, enxaqueca
	Muito Raro	síndrome neuroléptica maligna
Distúrbios oculares	Comum	distúrbio de acomodação visual, visão anormal
	Incomum	crise oculógira, midríase
Distúrbios do ouvido e labirinto	Comum	vertigem
	Incomum	hiperacusia, <i>tinnitus</i>

Distúrbios cardíacos	Comum	taquicardia, palpitações
	Raro	prolongamento do intervalo QT
Distúrbios vasculares	Incomum	hipotensão arterial, fogachos
	Muito Raro	tromboembolismo venoso
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	congestão nasal, dispnéia
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	boca seca
	Comum	hipersecreção salivar, constipação, vômito, dispepsia, diarreia
	Incomum	dor abdominal, náuseas, flatulência
Distúrbios hepato-biliares	Incomum	testes de função hepática anormal
	Muito Raro	hepatite colestática, icterícia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Comum	hiperidrose, prurido
	Incomum	erupção cutânea, reação de fotossensibilidade, transtorno de pigmentação, seborréia, dermatite, púrpura
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	mialgia
	Incomum	rigidez muscular, trismo, torcicolo
Distúrbios renais e urinários	Comum	transtorno miccional, retenção urinária, poliúria
Puerpério, gravidez e afecções perinatais.	Desconhecido	Síndrome de descontinuação por neonatos. (ver Fertilidade, Gravidez e Lactação)
Distúrbios dos órgãos genitais e da mama	Incomum	problemas de ejaculação, disfunção erétil, anorgasmia feminina, secura vulvovaginal
	Raro	ginecomastia, galactorreia, amenorreia, priapismo
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	astenia, fadiga, mal estar, dor
	Incomum	sede, reação no local da injeção, hipotermia, febre

Tal como acontece com outros fármacos pertencentes à classe terapêutica dos antipsicóticos, casos raros de prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares - fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, *Torsades de Pointes* - e morte súbita inexplicada têm sido relatados para o decanoato de zuclopentixol (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A interrupção abrupta do decanoato de zuclopentixol pode ser acompanhada por sintomas de descontinuação. Os sintomas mais comuns são náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, rinorreia, sudorese, mialgias, parestesias, insônia, agitação, ansiedade e agitação. Os pacientes também podem experimentar vertigem, sentimentos alternados de calor e

frio, e tremores. Os sintomas começam geralmente dentro de 1-4 dias da descontinuação e diminuem no prazo de 7 a 14 dias.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Devido à administração ser realizada por profissional de saúde, são improváveis que ocorram sintomas de superdose. Caso ocorram, os sintomas incluem sonolência, coma, distúrbios do movimento, convulsões, choque, hipertermia/hipotermia. Alterações no ECG, prolongamento do intervalo QT, *Torsades de Pointes*, parada cardíaca e arritmias ventriculares foram relatados quando foram administradas superdoses juntamente com outras drogas conhecidas por afetar o coração.

#### **CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE**

O tratamento é sintomático e de suporte. Medidas de apoio aos sistemas respiratório e cardiovascular devem ser instituídas. A epinefrina (adrenalina) não deve ser usada, pois pode resultar em uma maior redução da pressão arterial. Convulsões podem ser tratadas com o diazepam e os distúrbios do movimento com o biperideno.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0475.0045.008-2

Farm. Resp.: Michele Medeiros Rocha – CRF-RJ 9597

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Fabricado e embalado por H.Lundbeck A/S, Copenhague – Dinamarca

Importado e distribuído por Lundbeck Brasil Ltda.

Rua Maxwell, 116 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 04.522.600/0001-70

Central de Atendimento: 0800-282-4445



REG\_00048119 v.3.0



# **CLOPIXOL®**

Acuphase 50 mg/ ml  
(injetável)



## BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### CLOPIXOL ACUPHASE®

acetato de zuclopentixol

#### APRESENTAÇÃO

#### USO ADULTO

#### ADMINISTRAÇÃO

USO INTRAMUSCULAR

CLOPIXOL ACUPHASE® 50 mg/ml é apresentado em cartuchos de cartolina contendo 1 ampola de vidro de 1 ml.

#### COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1 ml contém 50 mg de acetato de zuclopentixol (substância ativa deste medicamento) e óleo vegetal Viscoleo® (triglicerídeos de cadeia média).

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

O CLOPIXOL ACUPHASE® é indicado para:

O tratamento inicial das psicoses agudas, incluindo mania e exacerbações de psicoses crônicas.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA DADOS

##### DESEGURANÇAPRÉ-CLINICA

Toxicidade aguda

O zuclopentixol tem baixa toxicidade aguda.

Toxicidade crônica

Em estudos de toxicidade crônica não foram encontradas alterações preocupantes para o uso terapêutico do zuclopentixol.

Toxicidade na reprodução

Num estudo de terceira geração em ratos um atraso no acasalamento foi observado. Uma vez acasalados, não houve efeito sobre a fertilidade. Em um experimento onde zuclopentixol foi administrado através da alimentação, o desempenho do acasalamento foi comprometido e observou-se redução na taxa de concepção.

Estudos na reprodução animal não demonstraram evidência de efeitos embriotóxicos ou teratogênicos. Em um estudo peri/ pós-natal em ratos, doses de 5 e 15 mg/ kg/ dia resultaram em um aumento de natimortos, redução da sobrevivência das crias e atraso no desenvolvimento dos filhotes.. O significado clínico destes resultados não é claro e é possível que o efeito sobre os filhotes tenha sido devido à negligência maternal das ratas que foram expostas a doses do zuclopentixol.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

O zuclopentixol não tem potencial mutagênico ou cancerígeno. Em um estudo oncogênico em ratos com 30 mg/kg/dia durante dois anos (dose superior) resultou em ligeiro aumento (não estatístico) na incidência de adenocarcinomas mamários, adenomas de ilhotas pancreáticas, carcinoma em mulheres e carcinomas da tireóide parafoliculares. O pequeno aumento na incidência destes tumores é um achado comum para os antagonistas D2, que aumentam a secreção da prolactina quando administrados nos ratos. As diferenças fisiológicas entre ratos e seres humanos em relação à prolactina tornam a relevância clínica destes resultados incerta, mas admite-se como não sendo um risco oncogênico para humanos.

Toxicidade local

Uma lesão muscular local é vista após a injeção de soluções aquosas de neurolépticos, o que inclui o zuclopentixol. A lesão muscular mostra um grau muito maior após a aplicação de soluções aquosas de neurolépticos do que após a de soluções oleosas do acetato e do decanoato zuclopentixol.

## **EFICÁCIA CLÍNICA E SEGURANÇA**

O uso clínico de acetato de zuclopentixol destina-se ao tratamento inicial de psicoses agudas, mania e exacerbações de psicoses crônicas.

Uma única injeção de acetato de zuclopentixol garante uma redução acentuada e rápida dos sintomas psicóticos. A duração da ação é de 2 a 3 dias e normalmente apenas uma ou duas injeções são suficientes antes dos pacientes iniciarem o tratamento com os comprimidos ou depot.

Além de causar uma redução significativa ou eliminação completa dos sintomas da esquizofrenia, tais como alucinações, delírios e distúrbios mentais o zuclopentixol também tem um efeito significativo sobre os sintomas como hostilidade, desconfiança, agitação e agressividade.

O zuclopentixol induz uma sedação transitória dose-dependente. No entanto, esta sedação inicial é normalmente vantajosa na fase aguda da psicose, uma vez que acalma o paciente no período anterior ao efeito antipsicótico. A sedação inespecífica é observada rapidamente após a injeção, é significativa após 2 horas e atinge o seu máximo em cerca de 8 horas, após o que diminui substancialmente e continua fraca apesar de repetidas injeções.

Acetato de zuclopentixol é particularmente útil no tratamento de pacientes psicóticos, que são agitados, inquietos, hostis ou agressivos

Psicoses agudas, exacerbação de psicoses crônicas e mania

Dois estudos<sup>1,2</sup> randomizados, duplo-cegos, tiveram o haloperidol como comparador ativo. Em ambos estudos a eficácia antipsicótica foi semelhante entre os medicamentos estudados, de acordo com os resultados obtidos na BPRS e na CGI<sup>1,2</sup>. Em um dos estudos<sup>1</sup>, de 9 dias de duração, o acetato de zuclopentixol intramuscular foi comparado ao haloperidol oral no tratamento de pacientes esquizofrênicos reagudizados. O acetato de zuclopentixol (50 a 150 mg) foi administrado intramuscular a cada 3 dias e o haloperidol oral (10 a 30 mg) três vezes ao dia, com doses suplementares de ambas medicações administradas se necessário, em caso de agitação. A dose média do haloperidol foi de 18,9 mg/dia em comparação a uma dose média de zuclopentixol de 117,6 mg a cada 3 dias. Ambos medicamentos se mostraram eficazes. A sedação foi maior no grupo em uso do acetato de zuclopentixol.

Em um outro estudo<sup>3</sup> multicêntrico, pacientes com esquizofrenia aguda, crônica reagudizada e com mania foram avaliados por 6 dias após receber o acetato de zuclopentixol (50-200 mg a cada 24 a 72h) ou o haloperidol intramuscular (5-10 mg, até 4 vezes ao dia) ou o zuclopentixol intramuscular (não-acetato; 10-20 mg, até 4 vezes ao dia). No período do estudo, os pacientes em uso do acetato de zuclopentixol receberam de 1 a 4 injeções, os em uso do haloperidol intramuscular de 1 a 26 injeções e em uso do zuclopentixol intramuscular (não-acetato) de 1 a 22 injeções. Os três tratamentos foram eficazes pela Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS). Os pacientes em uso de haloperidol intramuscular apresentaram significativamente mais hipocinesia após 24h, porém ao final do estudo não havia diferenças significativas entre os grupos<sup>3</sup>.

Referências:

- 1) Chouinard G, Safadi G, Beauclair L. A double-blind controlled study of intramuscular zuclopentixol acetate and liquid oral haloperidol in the treatment of schizophrenic patients with acute exacerbation. J Clin Psychopharmacol. 1994 Dec;14(6):377-84
- 2) Brook S et al. A Randomized Controlled Double Blind Study of Zuclopentixol Acetate Compared to Haloperidol in Acute Psychosis. Human Psychopharmacology 1998, 13:17-20.
- 3) Bastrup PC et al. A controlled Nordic multicentre study of zuclopentixol acetate in oil solution, haloperidol and zuclopentixol in the treatment of acute psychosis. Acta Psychiatr Scand. 1993 Jan;87(1):48-58.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

### **MECANISMO DE AÇÃO**

O zuclopentixol é um neuroléptico do grupo dos tioxantenos.

O efeito dos neurolépticos antipsicóticos está relacionado com o bloqueio dos receptores da dopamina, mas possivelmente há uma contribuição do bloqueio dos receptores 5-HT (5-hidroxitriptamina). *In vitro*, o zuclopentixol tem alta afinidade para os receptores de dopamina D1 e D2, por receptores alfa-1-adrenérgicos e

por receptores 5-HT<sub>2</sub>, mas não tem afinidade para receptores colinérgicos muscarínicos. Tem fraca afinidade pelo receptor histaminérgico (H<sub>1</sub>) e nenhuma afinidade bloqueadora de alfa-2-adrenoreceptores.

*In vivo*, a afinidade com os sítios de ligação D<sub>2</sub> é maior em relação à afinidade aos receptores D<sub>1</sub>. O zuclopentixol provou ser um potente neuroléptico em todos os estudos conduzidos para verificar a atividade neuroléptica (bloqueador de receptor de dopamina). A correlação é encontrada em modelos de teste *in vivo*, a afinidade para os sítios de ligação da dopamina D<sub>2</sub> *in vitro* e a média, em doses diárias antipsicóticas.

Como a maioria dos outros neurolépticos, o zuclopentixol aumenta os níveis de prolactina sérica.

Estudos farmacológicos mostraram um efeito pronunciado de quatro horas após a aplicação parenteral de solução oleosa de acetato zuclopentixol. Um efeito um pouco acentuado foi registrado em um período de 1-3 dias após a injeção. Durante os dias seguintes, o efeito declinou rapidamente.

## **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

### **ABSORÇÃO**

Pela esterificação do zuclopentixol com ácido acético, o zuclopentixol torna-se uma substância mais lipofílica, o acetato de zuclopentixol. Quando dissolvido em óleo e injetado por via intramuscular, o éster difunde-se lentamente a partir do óleo para a fase aquosa do corpo onde é rapidamente hidrolisado, liberando o zuclopentixol ativo.

Após injeção intramuscular, a concentração sérica máxima é atingida em um período de 24-48 horas (em média 36 horas). A média de eliminação plasmática (refletindo a liberação a partir do depósito) é de uma meia-vida de aproximadamente 32 horas.

### **DISTRIBUIÇÃO**

O volume de distribuição aparente ( $V_d$ )<sub>β</sub> é cerca de 20 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98-99%.

### **BIOTRANSFORMAÇÃO**

O metabolismo do zuclopentixol ocorre através de três rotas principais: sulfoxidação, N-dealquilação da cadeia lateral e conjugação com ácido glicurônico. Os metabólitos são desprovidos de atividade psicofarmacológica. O zuclopentixol é dominante em relação aos metabólitos no cérebro e em outros tecidos.

### **ELIMINAÇÃO**

A meia-vida ( $T_{1/2}$ ) do zuclopentixol é de cerca de 20 horas e a depuração sistêmica média (Cl<sub>s</sub>) é de aproximadamente 0,86 l/min.

O zuclopentixol é excretado principalmente nas fezes, mas também (cerca de 10%) pela urina. Apenas 0,1% da dose é excretada inalterada pela urina, o que significa que a carga da droga nos rins é insignificante.

O zuclopentixol é excretado em pequenas quantidades no leite materno. Em estado de concentração de equilíbrio, a razão leite/plasma em mulheres tratadas por via oral ou com o decanoato é de cerca de 0,29.

### **LINEARIDADE**

A cinética é linear. O nível sérico médio máximo do zuclopentixol correspondente a uma dose de 100 mg do acetato de zuclopentixol é de 102 nmol/l (41 ng/ml). Três dias após a injeção, o nível sérico é cerca de um terço do máximo, isto é, 35 nmol/l (14 ng/ml).

### **IDOSOS**

Os parâmetros farmacocinéticos são amplamente independentes da idade dos pacientes.

### **FUNÇÃO RENAL REDUZIDA**

Com base nas características acima descritas em relação à eliminação, é razoável supor que a função renal reduzida não seja capaz de influenciar os níveis séricos do fármaco.

### **FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA**

Não há dados disponíveis.

### **POLIFORMISMO**

Uma investigação *in vivo* demonstrou que algumas partes do metabolismo estão sujeitas ao poliformismo genético da oxidação debrisoquina/esparteína (CYP2D6).

## **INÍCIO DE AÇÃO**

O início da ação do CLOPIXOL ACUPHASE® se dá geralmente em 2 a 4 horas após a injeção intramuscular. O efeito permanece por 2 a 3 dias no organismo.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O CLOPIXOL ACUPHASE® é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ver COMPOSIÇÃO).

O CLOPIXOL ACUPHASE® também é contraindicado em pacientes com colapso circulatório, nível reduzido de consciência devido a qualquer causa (por exemplo, intoxicação por álcool, barbitúricos ou opiáceos) ou coma.

## **FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

### **GRAVIDEZ**

Categoria de risco B: O acetato de zuclopentixol não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que o benefício esperado para a paciente supere o risco teórico para o feto.

Neonatos expostos a antipsicóticos (incluindo o decanoato de zuclopentixol) durante o último trimestre de gravidez estão sob risco de reações adversas, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de descontinuação, que podem variar em intensidade e duração após o parto. Existem relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremores, sonolência, dificuldade respiratória ou distúrbio alimentar. Consequentemente, recém-nascidos precisam ser cuidadosamente monitorados.

Os estudos em animais apresentaram toxicidade reprodutiva (ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA).

### **AMAMENTAÇÃO**

Como o zuclopentixol é encontrado no leite materno em baixas concentrações, não é esperado que afete o bebê quando são utilizadas doses terapêuticas. A dose ingerida pela criança é inferior a 1% do peso relacionado à dose materna (em mg/kg). A amamentação pode ser mantida durante o tratamento com o acetato de zuclopentixol, se considerada importante clinicamente; porém, é recomendada a observação frequente da criança, especialmente nas primeiras quatro semanas após o parto.

### **FERTILIDADE**

Em humanos, há relatos de efeitos adversos tais como hiperprolactinemia, galactorreia, amenorreia, disfunção erétil e falha na ejaculação (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS). Estes eventos podem ter um impacto negativo sobre a função sexual feminina e/ ou masculina. Em a fertilidade.

Se ocorrer hiperprolactinemia, galactorreia, amenorreia ou disfunções sexuais clinicamente significativa, a redução da dose (se possível) ou a descontinuação deve ser considerada. Os efeitos são reversíveis com a descontinuação.

A administração do zuclopentixol em ratos machos e fêmeas foi associada a um pequeno atraso no acasalamento. Em um experimento onde zuclopentixol foi administrada através da alimentação, foi observada redução do acasalamento e da taxa de concepção foi notada.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A possibilidade de desenvolvimento de síndrome neuroléptica maligna (SNM) (hipertermia, rigidez muscular, flutuação da consciência, instabilidade do sistema nervoso autônomo) existe com qualquer neuroléptico. O risco é possivelmente maior com os agentes mais potentes. Pacientes com síndrome cerebral orgânica pré-existente, retardo mental, abuso de álcool e opiáceos estão sobre-representados entre os casos fatais.

Tratamento da SNM: interrupção do neuroléptico; tratamento sintomático e o uso de medidas gerais de suporte. Bromocriptina e dantroleno podem ser úteis.

Os sintomas podem persistir por mais de uma semana após a interrupção de neurolépticos orais e podem se prolongar mais quando associados com as drogas de depósito.

Como outros neurolépticos, o acetato de zuclopentixol deve ser usado com precaução em doentes com síndrome cerebral orgânica, convulsões e doença hepática avançada.

Tal como descrito para outros psicotrópicos, o acetato de zuclopentixol pode modificar as respostas da insulina à glicose, sendo necessário o ajuste da terapia antidiabética em pacientes diabéticos.

Tal como acontece com outros fármacos pertencentes à classe terapêutica dos antipsicóticos, o acetato de zuclopentixol pode causar prolongamento do intervalo QT. A persistência do intervalo QT prolongado pode aumentar o risco de arritmias malignas. Portanto, o acetato de zuclopentixol deve ser usado com precaução em indivíduos susceptíveis (com hipocalcemia, hipomagnesemia ou predisposição genética) e em doentes com história de doenças cardiovasculares como, por exemplo, histórico de prolongamento do intervalo QT, bradicardia importante (< 50 batimentos por minuto), infarto agudo do miocárdio recente, insuficiência cardíaca descompensada ou arritmias cardíacas. O tratamento concomitante com outros antipsicóticos deve ser evitado (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) têm sido relatados com drogas antipsicóticas. Uma vez que os pacientes tratados com antipsicóticos geralmente apresentam fatores de risco para TEV adquirido, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com o acetato de zuclopentixol e medidas preventivas devem ser tomadas.

## **IDOSOS**

### **Cerebrovascular**

Um risco aproximadamente três vezes maior de eventos adversos cerebrovasculares com alguns antipsicóticos atípicos foi observado em estudos clínicos placebo controlados, randomizados, em população com demência. O mecanismo para este aumento do risco não é conhecido. Um aumento do risco não pode ser excluído para outros antipsicóticos ou outras populações de pacientes. O acetato de zuclopentixol deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para acidente vascular cerebral.

### **Aumento da mortalidade em idosos com demência**

Dados de dois grandes estudos observacionais mostraram que idosos com demência que são tratados com antipsicóticos têm um pequeno risco aumentado de morte comparado com aqueles que não são tratados. Não existem dados suficientes para dar uma estimativa precisa da magnitude do risco, e a causa do aumento do risco não é conhecida.

O acetato de zuclopentixol não é licenciado para o tratamento das alterações de comportamento relacionadas à demência.

### **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

CLOPIXOL ACUPHASE® tem ação sedativa. Os pacientes que utilizam medicamentos psicotrópicos podem vir a ter algum comprometimento da atenção e da concentração em geral e devem ser advertidos quanto à sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.

### **DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS A SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**

### **CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)**

O CLOPIXOL ACUPHASE® não é recomendado para crianças e adolescentes, uma vez não há estudos clínicos nesta população.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Combinações que exigem precaução**

O acetato de zuclopentixol pode aumentar o efeito sedativo do álcool e os efeitos dos barbitúricos e de outros depressores do SNC.

Os neurolépticos podem aumentar ou diminuir o efeito de anti-hipertensivos; o efeito anti-hipertensivo da guanetidina e de compostos semelhantes é reduzido.

O uso concomitante de neurolépticos e do lítio aumenta o risco de neurotoxicidade.

Os antidepressivos tricíclicos e os neurolépticos mutuamente inibem os seus metabolismos.

O acetato de zuclopentixol pode reduzir o efeito da levodopa e o efeito de outras drogas adrenérgicas.

O uso concomitante de metoclopramida e piperazina aumenta o risco de alterações extrapiramidais.

Uma vez que o zuclopentixol é parcialmente metabolizado pela CYP2D6, o uso concomitante de drogas que inibem esta enzima pode levar à diminuição da depuração do zuclopentixol.

Aumentos no intervalo QT relacionados ao tratamento com antipsicóticos podem ser exacerbados pela co-administração de outros fármacos que aumentam significativamente o intervalo QT. A co-administração dessas drogas deve ser evitada, tais como:

- classe Ia e III de antiarrítmicos (ex.: quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilide)
- alguns antipsicóticos (ex.: tioridazina)
- alguns macrolídeos (ex.: eritromicina)
- alguns anti-histamínicos (ex.: terfenadina, astemizol)
- alguns antibióticos da classe das quinolonas (ex.: gatifloxacina, moxifloxacina).

A lista acima não está completa e outros fármacos conhecidos por aumentar significativamente o intervalo QT (ex.: cisaprida, lítio) devem ser evitados.

Drogas conhecidas por causar distúrbios eletrolíticos como diuréticos tiazídicos (hipocalemia) e as drogas conhecidas por aumentar a concentração plasmática do acetato de zuclopentixol também devem ser utilizadas com precaução, pois podem aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias malignas (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **ALTERAÇÕES TESTES LABORATORIAIS**

**CLOPIXOL ACUPHASE®** pode alterar testes da função hepática (ver em REAÇÕES ADVERSAS).

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Guardar o **CLOPIXOL ACUPHASE®** em temperatura ambiente (entre 15°C - 30°C). Manter a ampola na embalagem, protegendo-a da luz e do calor.

O prazo de validade do **CLOPIXOL ACUPHASE®** é de 24 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **ASPECTO FÍSICO DO CLOPIXOL ACUPHASE®**

**CLOPIXOL ACUPHASE®** é um líquido claro, levemente amarelado, praticamente livre de partículas.

#### **CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

**CLOPIXOL ACUPHASE®** não tem cheiro ou gosto.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

##### **INSTRUÇÕES**

O **CLOPIXOL ACUPHASE®** deve ser administrado por injeção intramuscular (IM) no quadrante superior externo da região glútea. Volumes de injeção superiores a 2 ml devem ser distribuídos entre dois locais de injeção. A tolerabilidade local é boa.

O **CLOPIXOL ACUPHASE®** não deve ser administrado por via intravenosa.



O CLOPIXOL ACUPHASE® não pode ser misturado na mesma seringa a outras medicações de depósito que tenham outros veículos oleosos ( óleo de gergelim, por exemplo), porque isso pode causar mudanças definitivas nas propriedades farmacocinéticas dos produtos envolvidos.

O CLOPIXOL ACUPHASE® somente pode ser misturado na mesma seringa com o CLOPIXOL DEPOT® (decanoato de zuclopentixol), que possui o mesmo veículo, os triglicerídeos de cadeia média.

## **ADULTOS**

A dose deve ser ajustada individualmente de acordo com a condição do paciente. A dose usual é de 50-150 mg (1-3 ml), com aplicação intramuscular (IM), repetida se necessário, de preferência com um intervalo de tempo de 2-3 dias. Em alguns poucos pacientes uma injeção adicional pode ser necessária 24-48 horas após a primeira injeção.

O acetato de zuclopentixol não se destina ao uso prolongado e a duração do tratamento não deve ser superior a duas semanas. A dose máxima acumulada durante um tratamento de fase aguda não deve exceder 400 mg e o número de injeções não deverá exceder a quatro.

Na terapia de manutenção, o tratamento deve ser continuado com o zuclopentixol oral ou com o decanoato de zuclopentixol IM, seguindo as seguintes diretrizes:

- 1) Mudança para o zuclopentixol oral: 2-3 dias após a última injeção do acetato de zuclopentixol, para um paciente que tenha sido tratado com 100 mg do acetato de zuclopentixol, deve ser iniciado uma dose oral de 40 mg/dia, possivelmente em doses divididas. Se necessário, a dose pode ser aumentada em 10-20 mg a cada 2-3 dias até 75 mg/dia ou mais.
- 2) Mudança para o decanoato de zuclopentixol: concomitantemente com a (última) injeção de acetato de zuclopentixol (100 mg), uma dose de 200 a 400 mg (1-2 ml) do decanoato de zuclopentixol 200 mg/ml deve ser administrada por via intramuscular e posteriormente repetida a cada 2 semanas. Doses maiores ou intervalos menores podem ser necessários. O acetato de zuclopentixol e o decanoato de zuclopentixol podem ser misturados em uma mesma seringa e administrados em uma única injeção (co-injeção). Doses subsequentes do decanoato de zuclopentixol e o intervalo entre as injeções podem ser ajustados de acordo com a resposta do paciente.

## **PACIENTES IDOSOS (> 65 ANOS DE IDADE)**

A dose pode necessitar ser reduzida em idosos. A dose máxima por injeção deve ser de 100 mg (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

## **CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)**

O CLOPIXOL ACUPHASE® não é recomendado para uso em crianças devido à falta de experiência clínica.

## **FUNÇÃO RENAL REDUZIDA**

O CLOPIXOL ACUPHASE® pode ser administrado em doses usuais em pacientes com função renal reduzida.

## **FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA**

Pacientes com comprometimento da função hepática devem receber metade da dose recomendada e, se possível, uma determinação dos níveis séricos é aconselhável.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os efeitos indesejáveis são, em sua maioria, dose-dependentes. A frequência e a gravidade são mais acentuadas na fase inicial do tratamento e diminuem durante a continuação do tratamento.

Reações extrapiramidais podem ocorrer, especialmente, nos primeiros dias após uma injeção e na fase inicial do tratamento. Na maioria dos casos, estes eventos adversos podem ser controlados satisfatoriamente através da redução da dose e/ou do uso de medicamentos antiparkinsonianos. O uso profilático de rotina de medicamentos antiparkinsonianos não é recomendado. Medicamentos antiparkinsonianos não aliviam a discinesia tardia e podem agravá-la. Nestes casos é recomendada a redução da dose ou, se possível, a descontinuação da terapia com o zuclopentixol. Nos casos de acatisia persistente, um benzodiazepínico ou o uso do propranolol podem ser úteis.

As frequências dos efeitos adversos verificados com pacientes que utilizaram o CLOPIXOL ACUPHASE® foram originadas da literatura e de relatos espontâneos. As frequências foram definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1000 e ≤1/100), raro (>1/10000 e ≤1/1000), muito raro (≤1/10000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

Distúrbios do sangue e sistema linfático	Raro	trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitose
Distúrbios do sistema imunológico	Raro	hipersensibilidade, choque anafilático
Distúrbios endócrinos	Raro	hiperprolactinemia
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Comum	aumento do apetite, aumento de peso
	Incomum	diminuição do apetite, perda de peso
	Raro	hiperglicemia, intolerância à glicose, hiperlipidemia
Distúrbios psiquiátricos	Comum	insônia, depressão, ansiedade, nervosismo, sonhos anormais, agitação, diminuição da libido
	Incomum	apatia, pesadelos, aumento da libido, estados confusionais
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	sonolência, acatisia, hipercinesia, hipocinesia
	Comum	tremor, distonia, hipertonia, tontura, cefaléia, parestesia, comprometimento da atenção, amnésia, alterações da marcha
	Incomum a Raro	discinesia tardia, hiperreflexia, discinesia, <i>parkinsonismo</i> , síncope, ataxia, distúrbio da fala, hipotonia, convulsões, enxaqueca
	Muito Raro	síndrome neuroléptica maligna
Distúrbios oculares	Comum	distúrbio de acomodação visual, visão anormal
	Incomum	crise oculógira, midríase
Distúrbios do ouvido e labirinto	Comum	vertigem
	Incomum	hiperacusia, <i>tinnitus</i>
Distúrbios cardíacos	Comum	taquicardia, palpitações
	Raro	prolongamento do intervalo QT
Distúrbios vasculares	Incomum	hipotensão arterial, fogachos
	Muito Raro	tromboembolismo venoso
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	congestão nasal, dispnéia
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	boca seca
	Comum	hipersecreção salivar, constipação, vômito, dispepsia, diarreia
	Incomum	dor abdominal, náuseas, flatulência



Distúrbios hepato-biliares	Incomum	testes de função hepática anormal
	Muito Raro	hepatite colestática, icterícia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Comum	hiperidrose, prurido
	Incomum	erupção cutânea, reação de fotossensibilidade, transtorno de pigmentação, seborréia, dermatite, púrpura
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	mialgia
	Incomum	rigidez muscular, trismo, torcicolo
Distúrbios renais e urinários	Comum	transtorno miccional, retenção urinária, poliúria
Puerpério, gravidez e afecções perinatais.	Desconhecido	Síndrome de descontinuação por neonatos. (ver Fertilidade, Gravidez e Lactação)
Distúrbios dos órgãos genitais e da mama	Incomum	problemas de ejaculação, disfunção erétil, anorgasmia feminina, secura vulvovaginal
	Raro	ginecomastia, galactorreia, amenorreia, priapismo
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	astenia, fadiga, mal estar, dor
	Incomum	sede, reação no local da injeção, hipotermia, febre

Tal como acontece com outros fármacos pertencentes à classe terapêutica dos antipsicóticos, casos raros de prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares - fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, Torsades de Pointes e morte súbita inexplicada têm sido relatados para o acetato de zuclopentixol (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A interrupção abrupta do acetato de zuclopentixol pode ser acompanhada por sintomas de descontinuação. Os sintomas mais comuns são náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, rinorréia, sudorese, mialgias, parestesias, insônia, agitação, ansiedade e agitação. Os pacientes também podem experimentar vertigem, sentimentos alternados de calor e frio, e tremores. Os sintomas começam geralmente dentro de 1-4 dias da descontinuação e diminuem no prazo de 7 a 14 dias.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Devido à administração ser realizada por profissional de saúde, são improváveis que ocorram sintomas de superdose.

Caso ocorram, os sintomas incluem sonolência, coma, distúrbios do movimento, convulsões, choque, hipertermia/hipotermia. Alterações no ECG, prolongamento do intervalo QT, Torsades de Pointes, parada cardíaca e arritmias ventriculares foram relatados quando foram administradas superdoses juntamente com outras drogas conhecidas por afetar o coração.

## CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

O tratamento é sintomático e de suporte. Medidas de apoio aos sistemas respiratório e cardiovascular devem ser instituídas. A epinefrina (adrenalina) não deve ser usada, pois pode resultar em uma maior redução da pressão arterial. Convulsões podem ser tratadas com o diazepam e os distúrbios do movimento com o biperideno.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0475.0045.005-8

Farm. Resp.: Michele Medeiros Rocha – CRF-RJ 9597

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Fabricado e embalado por H.Lundbeck A/S, Copenhague – Dinamarca

Importado e distribuído por Lundbeck Brasil Ltda.

Rua Maxwell, 116 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 04.522.600/0001-70

Central de Atendimento: 0800-282-4445



REG\_00048110 v.2.0

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/01/2014	0076591141	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<b>VP/VPS</b>	Todas
07/05/2015		MEDICAMENTO NOVO – 10451- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	ALTERAÇÃO NOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO	RE 3610 de 15/09/14 e RE 2820 de 28/07/14	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	<b>VP/VPS</b>	Clopixol comprimidos e Depot
			Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR O CLOPIXOL®? (VP); 4. CONTRAINDICAÇÕES (VPS)	<b>VP/VPS</b>	Todas