



**CLOPIXOL<sup>®</sup>**

**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 maniaco 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 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 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, Zigmund 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-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 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 resultados dos 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<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. 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. 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 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 hipocalemia, 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 glicose-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® 10 mg comprimidos revestidos é de 18 meses e encontra-se gravado na embalagem externa.

O prazo de validade do CLOPIXOL® 25 mg comprimidos revestidos 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 zuclopietixol. 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, hiperinesia, 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, fogaços
	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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### 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. 4.0  
REG\_00048127 v. 4.0

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE 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/VP S)	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	VP/VPS	Todas
07/05/2015	0402673/15 -0	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 ARMAZENA- MENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	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. CONTRA- INDICAÇÕES (VPS)	VP/VPS	Todas
20/04/2021	1517002211	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Adequação a RDC 406/2020 Item 9 – Reações Adversas	VPS	Todas

14/01/2022	Inserir após o protocolo	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/07/2021	2972900219	11104 - RDC 73/2016 - NOVO - Redução do prazo de validade do medicamento	Não se aplica	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR O CLOPIXOL®? (VP) 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (VPS)	VP/VPS	Clopixol comprimidos 10mg
------------	--------------------------	--	------------	------------	---	------------------	--	--------	---------------------------------