

NEULEPTIL[®]

(periciazina)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

10 mg

NEULEPTIL®

periciazina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 10 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.**COMPOSIÇÃO**

NEULEPTIL 10 mg:

Cada comprimido revestido contém 10 mg de periciazina.

Excipientes: amido de milho, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, estearato de magnésio e hipromelose.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado no tratamento de distúrbios do comportamento, revelando-se particularmente eficaz no tratamento dos distúrbios caracterizados por autismo, negativismo, desinteresse, indiferença, bradipsiquismo, apragmatismo, suscetibilidade, impulsividade, oposição, hostilidade, irritabilidade, agressividade, reações de frustração, hiperemotividade, egocentrismo, instabilidade psicomotora e afetiva e desajustamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A periciazina oral e intramuscular vem sendo usada de maneira ampla na Europa para o tratamento de distúrbios comportamentais em adultos e crianças com uma variedade de diagnósticos, incluindo epilepsia e psicose, psicoses agudas ou crônicas (outras que não a esquizofrenia), retardo mental com ou sem atividade convulsiva, ou personalidade antissocial ou psicopata. No geral, o medicamento mostrou-se eficaz nesses pacientes, com os efeitos mais relatados sendo observados em sintomas de agitação, hostilidade, excitação e resposta social comprometida. Alguns pacientes refratários a outros neurolépticos responderam. No entanto, muitos estudos eram em desenho não controlado (aberto), e os estudos abertos e controlados geralmente incluíram populações heterogêneas (ex.: pacientes com esquizofrenia ou retardo mental), pacientes cujo diagnóstico foi uma doença bem definida ou ambos.

Os estudos limitados relataram benefícios da periciazina oral em pacientes com ansiedade, demência, estados de confusão aguda (ex.: *delirium tremens*) e síndrome cerebral orgânica.

A periciazina oral demonstrou eficácia no tratamento de esquizofrenia em inúmeros estudos controlados e não controlados. Além disso, para a eficácia geral, periciazina pode apresentar maior especificidade do que as fenotiazinas para a agressividade, excitação, agitação e hostilidade em pacientes esquizofrênicos.

A periciazina oral fornece terapia de manutenção eficaz em esquizofrênicos livres de sintomas, taxas de relapso significativamente reduzidas em comparação ao placebo.

Referências bibliográficas

- 1- Weir TWH, Kernohan GA, & MacKay DN: The use of pericyazine and chlorpromazine with disturbed mentally subnormal patients. Br J Psychiatry 1968a; 114:111-112.
- 2- Deutsch M, Ananth JV, & Ban TA: A clinical study with propericiazine in chronic psychotic patients. Curr Ther Res 1971c; 13:353-358.
- 3- Rajotte P, Giard N, & Tetreault L: A controlled trial of propericiazine and chlorpromazine in "behaviour disorders". Curr Ther Res 1966b; 8:166-174.
- 4- Itil TM & Wadud A: Treatment of human aggression with major tranquilisers, antidepressants, and newer psychotropic drugs. J Nerv Ment Dis 1975; 160:83-99.
- 5- Daneel AB: Neulactil (pericyazine) in the behaviour disturbances of institutionalized mental defectives. S Afr Med J 1967; 41:995-998.
- 6- Tischler B, Patriasz K, Beresford J, et al: Experience with pericyazine in profoundly and severely retarded children. Can Med Assoc J 1972b; 106:136-141.
- 7- Ananth JV, Salib M, Ban TA, et al: Propericiazine in psychiatric emergencies: a controlled comparative study. Can Psychiatry Assoc J 1972b; 17:143-145.
- 8- Becker RE: Propericiazine: effectiveness against hostility and aggression as compared to chlorpromazine. Curr Ther Res 1981b; 29:925-928.
- 9- Anon: Pericyazine. Br Med J 1967d; 1:352-353.
- 10- Jenner FA: Pericyazine in clinical practice. Laval Medical 1970; 41:796-804.
- 11- Rasch PJ: Treatment of disorders of character and schizophrenia by pericyazine (Neulactil(R)). Acta Psychiatry Scand 1966d; 191:200-215.

12- Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, et al: Prophylactic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: a comparative dose-response study of haloperidol and propericiazine. *Psychopharmacology* 1984c; 82:153-156.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.

Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:

- Pelo efeito antipsicótico desejado no tratamento;
- Pelos efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias e hiperprolactinemia).

No caso da periciazina, sua atividade antidopaminérgica é modesta: a atividade antipsicótica é moderada e os efeitos extrapiramidais são moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas (de origem sedativa não negligenciável, eventualmente desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à periciazina, outras fenotiazinas ou a qualquer outro componente de NEULEPTIL;
- Uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, piribedil, quinagolida), com exceção no caso de pacientes parkinsonianos (vide “Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema, foram relatadas com o uso de NEULEPTIL. Em caso de reação alérgica, o tratamento com NEULEPTIL deve ser interrompido e o tratamento sintomático apropriado iniciado (vide “Reações Adversas”).

NEULEPTIL deve ser evitado em pacientes com disfunção hepática ou renal, doença de Parkinson, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia grave ou hipertrofia da próstata, ou em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo fechado ou agranulocitose.

Sintomas agudos de abstinência, incluindo náuseas, vômitos, cefaleia, ansiedade, agitação, discinesia, distonia, desregulação da temperatura e insônia foram relatados muito raramente após a interrupção abrupta de altas doses de neurolépticos. Também pode ocorrer recidiva, e foi relatado o surgimento de reações extrapiramidais. Portanto, a retirada gradual é aconselhável. Os sintomas de abstinência podem ocorrer após o tratamento em qualquer dose. A suspensão do tratamento deve ocorrer sob estreita supervisão médica.

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo Torsades de Pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (ex.: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide “Reações Adversas”).

Exceto nas situações de emergência, é recomendado realizar um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

Acidente vascular cerebral

Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. NEULEPTIL deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.

Pacientes idosos

Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. Análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), principalmente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico ensaio controlado

por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (ex.: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (ex.: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

Em caso de pacientes idosos que exibem grande sensibilidade à hipotensão ortostática (queda significativa da pressão arterial após assumir a posição de pé), sedação e outros efeitos extrapiramidais (relacionado à coordenação dos movimentos); constipação crônica (risco de íleo paralítico); eventual hipertrofia prostática (aumento da próstata), é necessária uma monitorização cuidadosa do tratamento com periciazina.

NEULEPTIL deve ser usado com cautela em pacientes idosos devido à sua suscetibilidade a drogas que agem no sistema nervoso central e uma dosagem inicial mais baixa é recomendada. Há um risco aumentado de parkinsonismo induzido por drogas em pacientes idosos, especialmente após o uso prolongado.

NEULEPTIL deve ser usado com cautela em pacientes idosos, especialmente durante climas muito quentes ou muito frios (risco de hipertermia, hipotermia).

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, NEULEPTIL deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide “Reações Adversas”).

Como foi relatado agranulocitose, o monitoramento regular do hemograma completo é recomendado. A ocorrência de infecções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de discrasia sanguínea (vide “Reações Adversas”) e requer investigação hematológica imediata.

Todos os pacientes devem ser informados que, se sentirem febre, dor de garganta ou qualquer outra infecção, devem informar o médico imediatamente e fazer um hemograma completo. O tratamento deve ser interrompido se quaisquer alterações em marcadores (hiperleucocitose, granulocitopenia) forem observadas no hemograma.

Síndrome maligna neuroléptica

Em caso de hipertermia inexplicável, é imperativo suspender o tratamento, pois este pode ser um dos sinais da síndrome maligna que tem sido descrita com o uso de neurolépticos (palidez, hipertermia, alterações neurovegetativas (caracterizadas por sialorreia, sudorese, taquicardia e instabilidade hemodinâmica), alteração da consciência e rigidez muscular).

Os sinais de disfunção autonômica como sudorese e instabilidade da pressão arterial podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Com exceção de situações excepcionais, NEULEPTIL não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

A administração prolongada de qualquer fenotiazina pode resultar em discinesia tardia, especialmente em pacientes idosos.

Deve ser usado com precaução em pacientes com certas condições cardiovasculares, devido aos efeitos do tipo da quinidina, incluindo indução de taquicardia e efeitos hipotensores desta classe de medicamentos.

Gravidez

Aconselhe as pacientes a informarem seu médico sobre uma gravidez ou suspeita de gravidez. Aconselhe as pacientes a evitarem engravidar durante o tratamento com este medicamento. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos anticoncepcionais eficazes.

PRECAUÇÕES

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com NEULEPTIL. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com NEULEPTIL devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide “Reações Adversas”).

Devido ao risco de fotossensibilização, os pacientes devem ser informados para evitar a exposição à luz solar direta.

O consumo de álcool, assim como a administração de medicamentos contendo álcool em sua formulação, são fortemente desaconselhadas durante o tratamento.

Gravidez

O uso de NEULEPTIL não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Os dados disponíveis de estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva, no entanto, os dados disponíveis em animais não demonstraram um efeito teratogênico. Dados disponíveis em humanos são insuficientes para excluir o risco de malformação congênita em crianças expostas no útero a NEULEPTIL.

Se possível, é recomendável diminuir a posologia no final da gravidez ao mesmo tempo dos neurolépticos e dos antiparkinsonianos que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos.

Recomenda-se um período de vigilância das funções neurológicas e digestivas do recém-nascido.

Os seguintes efeitos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:

- Diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia à angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos, tais como psicotrópicos ou antimuscarínicos foram coadministrados;
- Sinais relacionados às propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- Distúrbios neurológicos tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.

Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com NEULEPTIL.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

As fenotiazinas podem ser excretadas no leite, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com NEULEPTIL.

Fertilidade

Os dados disponíveis de estudos em animais são insuficientes para avaliar o efeito potencial da periciazina na fertilidade.

Populações especiais

A monitorização do tratamento com NEULEPTIL deve ser reforçada:

- Em caso de pacientes epiléticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento;
- No caso de pacientes idosos com demência, vide item Advertências;
- Em caso de pacientes em tratamento de afecções cardiovasculares, bradicardia, hipocalcemia ou histórico familiar de prolongamento do intervalo QT, devido ao risco de piora da síndrome QT longa, que também pode elevar o risco de desenvolvimento de Torsade de Pointes, taquicardia e morte súbita. Se a situação clínica permitir, devem ser realizados exames relevantes de, por exemplo EEG e o potássio sérico, e o controle da pressão arterial para excluir possíveis fatores de risco antes do início do tratamento. Os mesmos exames devem ser repetidos durante o tratamento (vide “Reações Adversas”).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser alertados sobre sonolência, tontura e visão turva e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas, especialmente durante os primeiros dias de tratamento, até que saibam como o NEULEPTIL os afeta.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

As fenotiazinas podem ser aditivas ou podem potencializar a ação de outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), como opiáceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais ou álcool.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

Dopaminérgicos, exceto em pacientes com doença de Parkinson;

- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol): Antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico (receptores

dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos), porém utilizar um anticolinérgico;

- Quando o tratamento para sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos for necessário, os agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos devem ser usados de preferência à levodopa, uma vez que os neurolépticos antagonizam a ação antiparkinsoniana dos dopaminérgicos;

O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da “síndrome maligna dos neurolépticos”).

Associações desaconselhadas ou que necessitam de cuidados

- Sultoprida: aumento do risco de arritmias ventriculares, particularmente do tipo torsades de pointes, por adição de efeitos eletrofisiológicos. Há um risco aumentado de arritmias quando os antipsicóticos são usados com drogas concomitantes que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e drogas que causam desequilíbrio eletrolítico;

- Álcool: aumento dos efeitos sedativos dos neurolépticos. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição;

- Dopaminérgicos em pacientes com doença de Parkinson. Os dopaminérgicos podem causar ou exacerbar distúrbios psicóticos. Se o tratamento com neurolépticos for necessário em pacientes com doença de Parkinson tratados com um dopaminérgico, este deve ser reduzido gradualmente (a descontinuação súbita de agentes dopaminérgicos expõe o paciente a um risco de “síndrome neuroléptica maligna”). Para pacientes parkinsonianos que requerem tratamento com neurolépticos e dopaminérgicos, use as doses mínimas eficazes de ambos os medicamentos;

- A ação de alguns medicamentos pode ser combatida por neurolépticos fenotiazínicos; estes incluem anfetamina, clonidina, adrenalina;

- Protetores gastrintestinais que não são absorvidos (sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): pode ocorrer diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Esses protetores gastrintestinais não devem ser tomados ao mesmo tempo que os neurolépticos fenotiazínicos (com pelo menos 2 horas de intervalo, se possível, entre eles);

- Metabolismo do citocromo P450 2D6: algumas fenotiazinas são inibidores moderados da CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre os inibidores da CYP2D6, como fenotiazinas, e os substratos da CYP2D6. A coadministração de periciazina com amitriptilina/amitriptilinoxido, um substrato da CYP2D6, pode levar a um aumento dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinoxido. Os pacientes devem ser monitorados quanto às reações adversas dose-relacionadas associadas à amitriptilina/amitriptilinoxido;

- NEULEPTIL deve ser evitado em pacientes tomando inibidores da monamina oxidase nos 14 dias anteriores, e inibidores da monamina oxidase devem ser evitados durante o tratamento com NEULEPTIL;

- Devido ao risco de convulsão, o uso combinado de medicamentos que diminuem o limiar convulsivo deve ser cuidadosamente avaliado;

- Lítio (altas doses de neurolépticos): o uso concomitante pode aumentar o risco de prolongamento do QT e o risco de aparecimento de sinais neuropsiquiátricos sugestivos de síndrome neuroléptica maligna ou envenenamento com lítio. É necessário monitoramento clínico e biológico regular do soro (lítio), especialmente quando a combinação é iniciada;

- A administração de NEULEPTIL em pacientes tomando agentes antidiabéticos pode levar a um aumento nos níveis de açúcar no sangue. Avise o paciente com antecedência e oriente-o a aumentar o automonitoramento dos níveis de sangue e urina.

Se necessário, ajuste a dosagem do antidiabético durante e após a interrupção do tratamento neuroléptico.

- Atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H₁ sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: potencializam os efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura da boca;

- Anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensivo e risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);

- Guanetidina: inibe o efeito anti-hipertensivo da guanetidina;

- Outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição), barbitúricos, benzodiazepínicos, outros ansiolíticos além dos benzodiazepínicos (carbamatos, captodiano, etifoxina), hipnóticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos H₁ sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talidomida: aumento da depressão central e depressão respiratória. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NEULEPTIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos revestidos redondos com coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administrar os comprimidos com líquido, por via oral.

Iniciar o tratamento com meio comprimido (5 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até se atingir a posologia média de 20 a 25 mg.

Estas posologias poderão ser alteradas, de modo a se conseguir a dose mínima eficaz para cada caso, a qual poderá ser mantida por vários meses. As doses devem ser divididas em duas ou três tomadas, sendo conveniente reservar a sua maior parte para a noite. Administrar o produto preferencialmente às refeições.

Não há estudos dos efeitos de NEULEPTIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Desconhecida: agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia (incluindo púrpura trombocitopênica).

Doenças do sistema imunológico

Desconhecida: hipersensibilidade, urticária, angioedema.

Distúrbios cardíacos

Houve relatos de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide “Advertências e Precauções”), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.

Desconhecida:

- Torsade de Pointes;

- As alterações do ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações das ondas U e T. Arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular, que podem resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com fenotiazina neuroléptica, possivelmente relacionadas à dosagem.

Laboratorial

Desconhecida: positividade dos anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico, aumento de peso, teste de função hepática anormal.

Distúrbios endócrinos

Desconhecida: hiperprolactinemia, que pode resultar em: galactorreia, ginecomastia, amenorreia, disfunção erétil e desregulação de temperatura.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Desconhecida: tolerância à glicose prejudicada, hiperglicemia (vide “Advertências e Precauções”), hiponatremia e secreção inadequada de hormônio antidiurético.

Distúrbios psiquiátricos

Desconhecida: indiferença, estado confusional, delírio, ansiedade e humor alterado.

Distúrbios do sistema nervoso

Com doses mais elevadas:

Desconhecida: distonia (torcicolos espasmódicos, crises oculóginas, trismo); discinesias tardias, que sobrevêm de tratamentos prolongados. Os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar agravamento; acidente vascular cerebral;

Síndrome extrapiramidal:

- Acinética, com ou sem hipertonia, e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- Hiperkinética; movimentos hipertônicos, excitação motora; acatisia;
- Sedação; sonolência; tontura; insônia; síndrome maligna dos neurolépticos (vide “Advertências e Precauções”); efeitos anticolinérgicos como secura da boca, constipação e até íleo paralítico (vide “Advertências e Precauções”), distúrbios de acomodação, risco de retenção urinária.

Comum: parkinsonismo.

Distúrbios oculares

Desconhecida: distúrbio de acomodação, depósitos corneanos (depósitos acastanhados no segmento anterior do olho causado pelo acúmulo do medicamento e em geral sem alterar a visão).

Distúrbios vasculares

Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatais, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide “Advertências e Precauções”).

Desconhecida: hipotensão ortostática, pacientes idosos ou hipovolêmicos são particularmente suscetíveis.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Desconhecida: depressão respiratória e congestão nasal.

Distúrbios hepatobiliares

Muito rara: icterícia colestática e lesão hepática.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Desconhecida: reações cutâneas; “rash”; reações de fotossensibilidade e distúrbio de pigmentação.

Gestação, puerpério e condições perinatais

Desconhecida: síndrome de abstinência de drogas neonatal.

Distúrbios do sistema reprodutor e amamentação

Muito rara: priapismo e distúrbio de ejaculação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As altas doses causam depressão do sistema nervoso central, apresentando como letargia, disartria, ataxia, estupor, redução da consciência em coma, convulsões; midríase; sintomas cardiovasculares (relacionados ao risco de prolongamento do intervalo QT), como hipotensão, taquicardia ventricular e arritmia; depressão respiratória; hipotermia. Estes efeitos podem ser potenciados por outros medicamentos ou pelo álcool. Pode ocorrer síndrome anticolinérgica. Pode ocorrer síndrome Parkinsoniana grave.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.8326.0317

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

©Marca Registrada

IB091221

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/01/2022.

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/05/2014	0345031/14-7	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	0345031/14-7	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

21/10/2016	2416000/16-8	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	2416000/16-8	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS/6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
02/06/2017	1085295/17-6	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2017	1085295/17-6	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2017	VPS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS / 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
09/06/2017	1143425/17-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2017	1143425/17-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS /5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES // 4.O QUE DEVO FAZER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? INTERAÇÕES MEDICAMENTODAS/6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS// 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS// 9. O	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

							QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?/ 10.SUPERDOSE		
01/08/2018	0764492/18-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	0764492/18-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
20/09/2019	2219497/19-5	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291425/19-5	1440 MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/06/2019	- Dizeres Legais	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
			13/09/2019	2165904/19-4	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	13/09/2019			

05/11/2020	3879758/20-5	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2020	3879758/20-5	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2020	VPS 9 – REAÇÕES ADVERSAS VP/VPS DIZERES LEGAIS	VPS VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

NEULEPTIL[®]

(periciazina)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução oral

10 mg/mL e 40 mg/mL

NEULEPTIL®

periciazina

APRESENTAÇÕES

Solução oral 4%: frasco com 20 mL.

USO ORAL. USO ADULTO

Solução oral 1%: frasco com 20 mL.

USO ORAL. USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS.**COMPOSIÇÃO**

NEULEPTIL 4%:

Cada mL da solução oral contém 40 mg de periciazina.

Excipientes: sacarose líquida, glicerol, álcool etílico, ácido ascórbico, ácido tartárico, caramelo, essência de hortelã e água purificada.

Cada 1 mL de NEULEPTIL 4% equivale a 40 gotas e 1 gota equivale a 1 mg.

NEULEPTIL 1%:

Cada mL da solução oral contém 10 mg periciazina.

Excipientes: sacarose líquida, glicerol, álcool etílico, ácido ascórbico, ácido tartárico, caramelo, essência de hortelã e água purificada.

Cada 1 mL de NEULEPTIL 1% equivale a 40 gotas e 1 gota equivale a 0,25 mg.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado no tratamento de distúrbios do comportamento, revelando-se particularmente eficaz no tratamento dos distúrbios caracterizados por autismo, negativismo, desinteresse, indiferença, bradipsiquismo, apragmatismo, suscetibilidade, impulsividade, oposição, hostilidade, irritabilidade, agressividade, reações de frustração, hiperemotividade, egocentrismo, instabilidade psicomotora e afetiva e desajustamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A periciazina oral e intramuscular vem sendo usada de maneira ampla na Europa para o tratamento de distúrbios comportamentais em adultos e crianças com uma variedade de diagnósticos, incluindo, epilepsia e psicose, psicoses agudas ou crônicas (outras que não a esquizofrenia), retardo mental com ou sem atividade convulsiva, ou personalidade antissocial ou psicopata. No geral, o medicamento mostrou-se eficaz nesses pacientes, com os efeitos mais relatados sendo observados em sintomas de agitação, hostilidade, excitação e resposta social comprometida. Alguns pacientes refratários a outros neurolépticos responderam. No entanto, muitos estudos eram em desenho não controlado (aberto), e os estudos abertos e controlados geralmente incluíram populações heterogêneas (ex.: pacientes com esquizofrenia ou retardo mental), pacientes cujo diagnóstico foi uma doença bem definida, ou ambos.

Os estudos limitados relataram benefícios da periciazina oral em pacientes com ansiedade, demência, estados de confusão aguda (ex.: *delirium tremens*) e síndrome cerebral orgânica.

A periciazina oral demonstrou eficácia no tratamento de esquizofrenia em inúmeros estudos controlados e não controlados.

Além disso, para a eficácia geral, periciazina pode apresentar maior especificidade do que as fenotiazinas para a agressividade, excitação, agitação e hostilidade em pacientes esquizofrênicos.

A periciazina oral fornece terapia de manutenção eficaz em esquizofrênicos livres de sintomas, taxas de relapso significativamente reduzidas em comparação ao placebo.

Referências bibliográficas

- 1- Weir TWH, Kernohan GA, & MacKay DN: The use of pericyazine and chlorpromazine with disturbed mentally subnormal patients. *Br J Psychiatry* 1968a; 114:111-112.
- 2- Deutsch M, Ananth JV, & Ban TA: A clinical study with propericiazine in chronic psychotic patients. *Curr Ther Res* 1971c; 13:353-358.
- 3- Rajotte P, Giard N, & Tetreault L: A controlled trial of propericiazine and chlorpromazine in "behaviour disorders". *Curr Ther Res* 1966b; 8:166-174.
- 4- Itil TM & Wadud A: Treatment of human aggression with major tranquilisers, antidepressants, and newer psychotropic drugs. *J Nerv Ment Dis* 1975; 160:83-99.

- 5- Daneel AB: Neulactil (pericyazine) in the behaviour disturbances of institutionalized mental defectives. S Afr Med J 1967; 41:995-998.
- 6- Tischler B, Patriasz K, Beresford J, et al: Experience with pericyazine in profoundly and severely retarded children. Can Med Assoc J 1972b; 106:136-141.
- 7- Ananth JV, Salib M, Ban TA, et al: Propericiazine in psychiatric emergencies: a controlled comparative study. Can Psychiatry Assoc J 1972b; 17:143-145.
- 8- Becker RE: Propericiazine: effectiveness against hostility and aggression as compared to chlorpromazine. Curr Ther Res 1981b; 29:925-928.
- 9- Anon: Pericyazine. Br Med J 1967d; 1:352-353.
- 10- Jenner FA: Pericyazine in clinical practice. Laval Medical 1970; 41:796-804.
- 11- Rasch PJ: Treatment of disorders of character and schizophrenia by pericyazine (Neulactil(R)). Acta Psychiatry Scand 1966d; 191:200-215.
- 12- Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, et al: Prophylactic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: a comparative dose-response study of haloperidol and propericiazine. Psychopharmacology 1984c; 82:153-156.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.

Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:

- Pelo efeito antipsicótico desejado no tratamento;
- Pelos efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias e hiperprolactinemia).

No caso da periciazina, sua atividade antidopaminérgica é modesta: a atividade antipsicótica é moderada e os efeitos extrapiramidais são moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa não negligenciável, eventualmente desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à periciazina, outras fenotiazinas ou a qualquer outro componente de NEULEPTIL;
- Uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, piribedil, quinagolida), com exceção no caso de pacientes parkinsonianos (vide “Interações Medicamentosas”).

Devido à presença de sacarose no medicamento, este é contraindicado em caso de intolerância a frutose, síndrome de má-absorção da glicose e galactose e de déficit na sucrase-isomaltase.

Em crianças com menos de 1 ano, devido a uma possível associação entre o uso de produtos contendo fenotiazina e Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema, foram relatadas com o uso de NEULEPTIL. Em caso de reação alérgica, o tratamento com NEULEPTIL deve ser interrompido e o tratamento sintomático apropriado iniciado (vide “Reações Adversas”).

NEULEPTIL deve ser evitado em pacientes com disfunção hepática ou renal, doença de Parkinson, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia grave ou hipertrofia da próstata, ou em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo fechado ou agranulocitose.

Sintomas agudos de abstinência, incluindo náuseas, vômitos, cefaleia, ansiedade, agitação, discinesia, distonia, desregulação da temperatura e insônia foram relatados muito raramente após a interrupção abrupta de altas doses de neurolépticos. Também pode ocorrer recidiva, e foi relatado o surgimento de reações extrapiramidais. Portanto, a retirada gradual é aconselhável. Os sintomas de abstinência podem ocorrer após o tratamento em qualquer dose. A suspensão do tratamento deve ocorrer sob estreita supervisão médica.

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é

exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (ex.: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide “Reações Adversas”).

Exceto nas situações de emergência, é recomendado realizar um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

Acidente vascular cerebral

Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. NEULEPTIL deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.

Pacientes idosos

Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. Análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), principalmente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (ex.: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (ex.: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

Em caso de pacientes idosos que exibem grande sensibilidade à hipotensão ortostática (queda significativa da pressão arterial após assumir a posição de pé), sedação e outros efeitos extrapiramidais (relacionado à coordenação dos movimentos); constipação crônica (risco de íleo paralítico); eventual hipertrofia prostática (aumento da próstata), é necessária uma monitorização cuidadosa do tratamento com periciazina.

NEULEPTIL deve ser usado com cautela em pacientes idosos devido à sua suscetibilidade a drogas que agem no sistema nervoso central e uma dosagem inicial mais baixa é recomendada. Há um risco aumentado de parkinsonismo induzido por drogas em pacientes idosos, especialmente após o uso prolongado.

NEULEPTIL deve ser usado com cautela em pacientes idosos, especialmente durante climas muito quentes ou muito frios (risco de hipertermia, hipotermia).

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, NEULEPTIL deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide “Reações Adversas”).

Como foi relatado agranulocitose, o monitoramento regular do hemograma completo é recomendado. A ocorrência de infecções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de discrasia sanguínea (vide “Reações Adversas”) e requer investigação hematológica imediata.

Todos os pacientes devem ser informados que, se sentirem febre, dor de garganta ou qualquer outra infecção, devem informar o médico imediatamente e fazer um hemograma completo. O tratamento deve ser interrompido se quaisquer alterações em marcadores (hiperleucocitose, granulocitopenia), forem observadas no hemograma.

Síndrome maligna neuroléptica

Em caso de hipertermia inexplicável, é imperativo suspender o tratamento, pois este pode ser um dos sinais da síndrome maligna que tem sido descrita com o uso de neurolépticos (palidez, hipertermia, alterações neurovegetativas (caracterizadas por sialorreia, sudorese, taquicardia e instabilidade hemodinâmica), alteração da consciência e rigidez muscular). Os sinais de disfunção autonômica como sudorese e instabilidade da pressão arterial podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Com exceção de situações excepcionais, NEULEPTIL não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

Deve ser usado com precaução em pacientes com certas condições cardiovasculares, devido aos efeitos do tipo da quinidina, incluindo indução de taquicardia e efeitos hipotensores desta classe de medicamentos.

A administração prolongada de qualquer fenotiazina pode resultar em discinesia tardia, especialmente em pacientes idosos e crianças.

Em crianças, devido às aquisições cognitivas, é recomendado um exame clínico anual avaliando a capacidade de aprendizagem. A posologia será regularmente adaptada em função do estado clínico da criança. A administração do medicamento em crianças com menos de 6 anos de idade deve ser realizada somente em situações excepcionais em um ambiente especializado.

NEULEPTIL foi associado a reações distônicas. Portanto, deve ser usado com cautela em crianças.

Gravidez

Aconselhe as pacientes a informarem seu médico sobre uma gravidez ou suspeita de gravidez. Aconselhe as pacientes a evitarem engravidar durante o tratamento com este medicamento. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos anticoncepcionais eficazes.

PRECAUÇÕES

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com NEULEPTIL. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com NEULEPTIL devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide “Reações Adversas”).

Devido ao risco de fotossensibilização, os pacientes devem ser informados para evitar a exposição à luz solar direta.

O consumo de álcool, assim como a administração de medicamentos contendo álcool em sua formulação, são fortemente desaconselhadas durante o tratamento.

Devido à presença de álcool na formulação do produto (vide “Composição”), essas apresentações não são recomendadas para pacientes com doença hepática, em casos de alcoolismo, epilepsia, distúrbios cerebrais de origem traumática ou medicamentosa.

Devido à presença de álcool na formulação de NEULEPTIL, este medicamento pode causar doping.

Gravidez

O uso de NEULEPTIL não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Os dados disponíveis de estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva, no entanto, os dados disponíveis em animais não demonstraram um efeito teratogênico. Dados disponíveis em humanos são insuficientes para excluir o risco de malformação congênita em crianças expostas no útero a NEULEPTIL.

Se possível, é recomendável diminuir a posologia no final da gravidez ao mesmo tempo dos neurolépticos e dos antiparkinsonianos que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos. Recomenda-se um período de vigilância das funções neurológicas e digestivas do recém-nascido.

Os seguintes efeitos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:

- Diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia à angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos, tais como psicotrópicos ou antimuscarínicos foram coadministrados;
- Sinais relacionados às propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- Distúrbios neurológicos tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonía, sonolência, agitação.

Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com NEULEPTIL.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

As fenotiazinas podem ser excretadas no leite, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com NEULEPTIL.

Fertilidade

Os dados disponíveis de estudos em animais são insuficientes para avaliar o efeito potencial da periciazina na fertilidade.

Populações especiais

A monitorização do tratamento com NEULEPTIL deve ser reforçada:

- Em caso de pacientes epiléticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento;
- No caso de pacientes idosos com demência, vide item “Advertências e Precauções”;
- Em caso de pacientes em tratamento de afecções cardiovasculares, bradicardia, hipocalcemia ou histórico familiar de prolongamento do intervalo QT, devido ao risco de piora da síndrome QT longa, que também pode elevar o risco de desenvolvimento de torsade de pointes, taquicardia e morte súbita. Se a situação clínica permitir, devem ser realizados exames relevantes de, por exemplo EEG e o potássio sérico, e o controle da pressão arterial para excluir possíveis fatores de risco antes do início do tratamento. Os mesmos exames devem ser repetidos durante o tratamento (vide “Reações Adversas”).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser alertados sobre sonolência, tontura e visão turva e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas, especialmente durante os primeiros dias de tratamento, até que saibam como o NEULEPTIL os afeta.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

As fenotiazinas podem ser aditivas ou podem potencializar a ação de outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), como opiáceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais ou álcool.

Atenção diabéticos: NEULEPTIL contém açúcar (NEULEPTIL 4% contém: 373,75 mg/mL de sacarose líquida e 5 mg/mL de caramelo. NEULEPTIL 1% contém: 422,76 mg/mL de sacarose líquida e 0,589 mg/mL de caramelo).

Este medicamento não deve ser administrado diretamente na boca. Ele deve ser sempre diluído em um pouco de água.



6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

Dopaminérgicos, exceto em pacientes com doença de Parkinson;

- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol). Antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico (receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos), porém utilizar um anticolinérgico.
- Quando o tratamento para sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos for necessário, os agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos devem ser usados de preferência à levodopa, uma vez que os neurolépticos antagonizam a ação antiparkinsoniana dos dopaminérgicos;

O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da “síndrome maligna dos neurolépticos”).

Associações desaconselhadas ou que necessitam de cuidados

- Sultoprida: aumento do risco de arritmias ventriculares, particularmente do tipo torsades de pointes, por adição de efeitos eletrofisiológicos. Há um risco aumentado de arritmias quando os antipsicóticos são usados com drogas concomitantes que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e drogas que causam desequilíbrio eletrolítico;

- Álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição;
- Dopaminérgicos em pacientes com doença de Parkinson. Os dopaminérgicos podem causar ou exacerbar distúrbios psicóticos. Se o tratamento com neurolépticos for necessário em pacientes com doença de Parkinson tratados com um dopaminérgico, este deve ser reduzido gradualmente (a descontinuação súbita de agentes dopaminérgicos expõe o paciente a um risco de “síndrome neuroléptica maligna”). Para pacientes parkinsonianos que requerem tratamento com neurolépticos e dopaminérgicos, use as doses mínimas eficazes de ambos os medicamentos;
- A ação de alguns medicamentos pode ser combatida por neurolépticos fenotiazínicos; estes incluem anfetamina, clonidina, adrenalina;
- Protetores gastrintestinais que não são absorvidos (sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): pode ocorrer diminuição da absorção gastrointestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Esses protetores gastrintestinais não devem ser tomados ao mesmo tempo que os neurolépticos fenotiazínicos (com pelo menos 2 horas de intervalo, se possível, entre eles);
- Metabolismo do citocromo P450 2D6: algumas fenotiazinas são inibidores moderados da CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre os inibidores da CYP 2D6, como fenotiazinas, e os substratos da CYP 2D6. A coadministração de periciazina com amitriptilina/amitriptilinoxido, um substrato da CYP2D6, pode levar a um aumento dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinoxido. Os pacientes devem ser monitorados quanto às reações adversas dose-relacionadas associadas à amitriptilina/amitriptilinoxido;
- NEULEPTIL deve ser evitado em pacientes tomando inibidores da monamina oxidase nos 14 dias anteriores, e inibidores da monamina oxidase devem ser evitados durante o tratamento com NEULEPTIL;
- Devido ao risco de convulsão, o uso combinado de medicamentos que diminuem o limiar convulsivo deve ser cuidadosamente avaliado;
- Lítio (altas doses de neurolépticos): o uso concomitante pode aumentar o risco de prolongamento do QT e o risco de aparecimento de sinais neuropsiquiátricos sugestivos de síndrome neuroléptica maligna ou envenenamento com lítio. É necessário monitoramento clínico e biológico regular do soro (lítio), especialmente quando a combinação é iniciada;
- A administração de NEULEPTIL em pacientes tomando agentes antidiabéticos pode levar a um aumento nos níveis de açúcar no sangue. Avise o paciente com antecedência e oriente-o a aumentar o automonitoramento dos níveis no sangue e na urina. Se necessário, ajuste a dosagem do antidiabético durante e após a interrupção do tratamento neuroléptico;
- Atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H₁ sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopirâmida: potencializam os efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura da boca;
- Anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensivo e risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).
- Guanetidina: inibe o efeito anti-hipertensivo da guanetidina;
- Outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição), barbitúricos, benzodiazepínicos, outros ansiolíticos além dos benzodiazepínicos (carbamatos, captodiano, etifoxina), hipnóticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos H₁ sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talidomida: aumento da depressão central e depressão respiratória. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NEULEPTIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade:

NEULEPTIL 1%: 24 meses a partir da data de fabricação.

NEULEPTIL 4%: 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

NEULEPTIL 1%: líquido límpido, amarelo a castanho claro, com odor de menta.

NEULEPTIL 4%: líquido límpido, marrom, com odor de menta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administrar as gotas diluídas em água açucarada, por via oral.

NEULEPTIL 4%

Uso adulto

Iniciar o tratamento com 5 gotas (5 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até se atingir a posologia média de 20 a 25 mg.

Estas posologias poderão ser alteradas, de modo a se conseguir a dose mínima eficaz para cada caso, a qual poderá ser mantida por vários meses.

As doses devem ser divididas em duas ou três tomadas, sendo conveniente reservar a sua maior parte para a noite. Administrar o produto preferencialmente às refeições.

Populações especiais

Pacientes idosos: o início do tratamento deve ser feito com 2 gotas de NEULEPTIL 4% (2 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até se atingir a posologia média de 15 mg.

NEULEPTIL 1%

Uso pediátrico (acima de 3 anos)

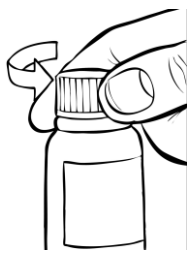

Crianças até dez anos: iniciar o tratamento com 4 gotas (1 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até atingir a posologia média de 10 mg.

Crianças acima de dez anos: iniciar o tratamento com 8 gotas (2 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até se atingir a posologia média de 15 mg.

Estas posologias poderão ser alteradas, de modo a se conseguir a dose diária mínima eficaz para cada caso, a qual poderá ser mantida por vários meses.

As doses devem ser divididas em duas ou três tomadas, sendo conveniente reservar a sua maior parte para a noite. Administrar de preferência às refeições.

Modo de usar

<p>Figura 1</p> <p>Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.</p>		<p>Figura 2</p> <p>Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento. NEULEPTIL deve ser diluído em água açucarada.</p>	
--	---	--	---

Não há estudos dos efeitos de NEULEPTIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Desconhecida: agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia (incluindo púrpura trombocitopênica).

Doenças do sistema imunológico

Desconhecida: hipersensibilidade, urticária, angioedema.

Distúrbios cardíacos

Houve relatos de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide “Advertências e Precauções”), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.

Desconhecida:

- Torsade de Pointes;

- As alterações do ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações das ondas U e T. Arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular, que podem resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com fenotiazina neuroléptica, possivelmente relacionadas à dosagem.

Laboratorial

Desconhecida: positividade dos anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico, aumento de peso, teste de função hepática anormal.

Distúrbios endócrinos

Desconhecida: hiperprolactinemia, que pode resultar em: galactorreia, ginecomastia, amenorreia, disfunção erétil e desregulação de temperatura.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Desconhecida: tolerância à glicose prejudicada, hiperglicemia (vide “Advertências e Precauções”), hiponatremia e secreção inadequada de hormônio antidiurético.

Distúrbios psiquiátricos

Desconhecida: indiferença, estado confusional, delírio, ansiedade e humor alterado.

Distúrbios do sistema nervoso

Com doses mais elevadas:

Desconhecida: distonia (torcicolos espasmódicos, crises oculóginas, trismo); discinesias tardias, que sobrevivem de tratamentos prolongados. Os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar agravamento; acidente vascular cerebral;

Síndrome extrapiramidal:

- Acinética, com ou sem hipertonia, e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;

- Hiperkinética; movimentos hipertônicos, excitação motora; acatisia;

- Sedação; sonolência; tontura; insônia; síndrome maligna dos neurolépticos (vide “Advertências e Precauções”); efeitos anticolinérgicos como secura da boca, constipação e até íleo paralítico (vide “Advertências e Precauções”), distúrbios de acomodação, risco de retenção urinária.

Comum: parkinsonismo.

Distúrbios oculares

Desconhecida: distúrbio de acomodação, depósitos corneanos (depósitos acastanhados no segmento anterior do olho causado pelo acúmulo do medicamento e, em geral sem alterar a visão).

Distúrbios vasculares

Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatais, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide “Advertências e Precauções”).

Desconhecida: hipotensão ortostática, pacientes idosos ou hipovolêmicos são particularmente suscetíveis.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Desconhecida: depressão respiratória e congestão nasal.

Distúrbios hepatobiliares

Muito rara: icterícia colestática e lesão hepática.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Desconhecida: reações cutâneas; “rash”; reações de fotossensibilidade e distúrbio de pigmentação.

Gestação, puerpério e condições perinatais

Desconhecida: síndrome de abstinência de drogas neonatal.

Distúrbios do sistema reprodutor e amamentação

Muito rara: priapismo e distúrbio de ejaculação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As altas doses causam depressão do sistema nervoso central, apresentando como letargia, disartria, ataxia, estupor, redução da consciência em coma, convulsões; midríase; sintomas cardiovasculares (relacionados ao risco de prolongamento do intervalo QT), como hipotensão, taquicardia ventricular e arritmia; depressão respiratória; hipotermia. Estes efeitos podem ser potenciados por outros medicamentos ou pelo álcool. Pode ocorrer a síndrome anticolinérgica. Pode ocorrer síndrome Parkinsoniana grave.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.8326.0317

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

IB091221



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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/01/2022.

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/05/2014	0345031/14-7	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	0345031/14-7	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTEMEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USARESTE MEDICAMENTO? 4.CONTRA-INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 10 MG/ML SOL OR PED CT FR VD CGT X 20 ML

21/10/2016	2416000/16-8	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	2416000/16-8	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS/6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 10 MG/ML SOL OR PED CT FR VD CGT X 20 ML
02/06/2017	1085295/17-6	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2017	1085295/17-6	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2017	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS / 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML
09/06/2017	1143425/17-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2017	1143425/17-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS /5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES // 4.O QUE DEVO FAZER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? INTERAÇÕES MEDICAMENTODAS/6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS// 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS// 9. O	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML

							QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?/ 10.SUPERDOSE		
01/08/2018	0764492/18-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	0764492/18-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USARESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML
20/09/2019	2219497/19-5	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291425/19-5	1440 MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/06/2019	- Dizeres Legais	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML
			13/09/2019	2165904/19-4	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	13/09/2019			

05/11/2020	3879758/20-5	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2020	3879758/20-5	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2020	VPS 9 – REAÇÕES ADVERSAS VP/VPS DIZERES LEGAIS	VPS VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 10 MG/ML SOL OR PED CT FR VD CGT X 20 ML
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 10 MG/ML SOL OR PED CT FR VD CGT X 20 ML