

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cisordinol Depot 200 mg/1 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 1 ml de Cisordinol Depot contém 200 mg de decanoato de zuclopentixol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução de base oleosa, transparente, amarelada, praticamente livre de partículas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de manutenção da esquizofrenia e outras psicoses, especialmente com sintomas como alucinações, delírio e perturbações do raciocínio acompanhado de agitação, inquietação, hostilidade e agressividade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose e o intervalo entre injeções devem ser ajustados individualmente de acordo com a situação clínica do doente de modo a conseguir-se uma supressão máxima dos sintomas psicóticos com um mínimo de efeitos secundários.

No tratamento de manutenção, a dose varia normalmente entre 200 e 400 mg (1-2 ml) com intervalos de duas a quatro semanas.

Alguns doentes poderão necessitar de doses mais elevadas ou de intervalos de tempo menores entre as doses. Volumes de injeção que excedam 2 ml devem ser distribuídos por dois locais de injeção.

Aquando da mudança da medicação com zuclopentixol oral ou acetato de zuclopentixol i.m. para um tratamento de manutenção com decanoato de zuclopentixol devem seguir-se as seguintes orientações:

1) Mudança de zuclopentixol oral para decanoato de zuclopentixol:

x mg p.o. diários correspondem a 8x mg de decanoato de 2 em 2 semanas;

x mg p.o. diários correspondem a 16x mg de decanoato de 4 em 4 semanas;

Cisordinol oral deve ser continuado durante a primeira semana após a primeira injeção, embora com uma dose decrescente.

2) Mudança de acetato de zuclopentixol para decanoato de zuclopentixol:

Concomitantemente com a (última) injeção de acetato de zuclopentixol (100 mg) devem ser administrados por via intramuscular 200-400 mg (1-2 ml) de decanoato de zuclopentixol 200 mg/ml e repetidos de 2 em 2 semanas. Podem ser necessárias doses mais elevadas ou intervalos de tempo menores.

Acetato de zuclopentixol e decanoato de zuclopentixol podem ser misturados numa seringa e administrados numa só injeção (coinjeção).

Os doentes que mudam de outras preparações de libertação prolongada devem receber a dose na razão de 200 mg de decanoato de zuclopentixol equivalente a 25 mg de decanoato de flufenazina, a 40 mg de decanoato de cis(Z)-flupentixol, ou a 50 mg de decanoato de haloperidol.

As doses subsequentes de decanoato de zuclopentixol e o intervalo entre injeções devem ser ajustados de acordo com a resposta do doente.

Doentes idosos

Os doentes idosos devem ser medicados com doses situadas no limite inferior do intervalo posológico.

População pediátrica

Cisordinol Depot não é recomendado em crianças devido à ausência de experiência clínica.

Função renal diminuída

Cisordinol Depot pode ser administrado nas doses habituais a doentes com função renal diminuída.

Função hepática diminuída

Aconselha-se uma decisão cuidadosa sobre a dose e, se possível, é recomendada a determinação dos níveis séricos.

Modo de administração

Cisordinol Depot é administrado por injeção intramuscular no quadrante superior externo da região glútea. Volumes de injeção excedendo 2 ml devem ser distribuídos por dois locais de injeção. A tolerabilidade local é boa.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Colapso circulatório, nível de consciência diminuído devido a qualquer causa (ex. intoxicação com álcool, barbitúricos ou opiáceos), coma.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A possibilidade de desenvolvimento de síndrome maligna dos neurolépticos (hipertermia, rigidez muscular, estado de consciência oscilante, instabilidade do Sistema Nervoso Autônomo) existe com qualquer neuroléptico. O risco é possivelmente maior com os agentes mais potentes. Os doentes com síndrome orgânica cerebral pré-existente, atraso mental, abuso de álcool e opiáceos estão altamente representados entre os casos fatais.

Tratamento: Descontinuação do neuroléptico. Tratamento sintomático e uso de medidas de suporte gerais.

O dantroleno e a bromocriptina podem ser úteis.

Os sintomas podem persistir por mais de uma semana após descontinuação dos neurolépticos orais e um pouco mais tempo quando associados com formulações dos fármacos de libertação prolongada.

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

Como descrito para outros psicotrópicos, o decanoato de zuclopentixol pode modificar a resposta à insulina e glucose sendo necessário o ajuste da terapêutica antidiabética em doentes diabéticos.

Doentes com terapêutica a longo prazo, particularmente com doses elevadas, devem ser monitorizados cuidadosamente e avaliados periodicamente para decidir se a dose de manutenção pode ser diminuída.

Tal como outros fármacos pertencentes à classe terapêutica dos antipsicóticos, o decanoato de zuclopentixol pode causar prolongamento QT. Intervalos QT persistentemente prolongados podem aumentar o risco de arritmias malignas. Portanto, o decanoato de zuclopentixol deve ser utilizado com precaução em indivíduos suscetíveis (com hipocaliemia, hipomagnesiemia ou predisposição genética) e em doentes com história de perturbações cardiovasculares, ex. prolongamento QT, bradicardia significativa (< 50 batimentos por minuto), enfarte agudo do miocárdio recente, insuficiência cardíaca descompensada, ou arritmia cardíaca. O tratamento concomitante com outros antipsicóticos deve ser evitado (ver secção 4.5).

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco para o TEV, quaisquer fatores de risco possíveis devem ser identificados antes e durante o tratamento com zuclopentixol e devem ser adotadas medidas preventivas adequadas.

Foram notificadas leucopenia, neutropenia e agranulocitose com antipsicóticos, incluindo decanoato de zuclopentixol.

As formulações de libertação prolongada de antipsicóticos de ação prolongada devem ser utilizadas com precaução em combinação com outros medicamentos com potencial mielossupressivo conhecido, visto que estes podem não ser rapidamente removidos do organismo em condições nas quais isso seja necessário.

Doentes Idosos

Cerebrovascular

Em ensaios clínicos aleatorizados, controlados com placebo, na população demente tratada com alguns antipsicóticos atípicos, observou-se um risco de efeitos adversos cerebrovasculares aproximadamente três vezes superior. O mecanismo para este risco aumentado não é conhecido. Um risco aumentado não pode ser excluído para outros antipsicóticos ou outras populações de doentes. Zuclopentixol deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco para AVC.

Mortalidade aumentada em idosos com demência

Dados de dois grandes estudos observacionais mostraram que os idosos com demência tratados com antipsicóticos têm um risco ligeiramente aumentado de morte quando comparados com o grupo que não recebe este tratamento. Não existe informação suficiente para estimar com certeza a magnitude exata deste risco e a causa não é conhecida.

Zuclopentixol não está indicado para o tratamento de perturbações de comportamento relacionadas com demência.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Combinações que requerem precauções de utilização

Decanoato de zuclopentixol pode aumentar o efeito sedativo do álcool e o efeito dos barbitúricos e outros depressores do SNC.

Os neurolépticos podem aumentar ou reduzir o efeito de fármacos anti-hipertensores; o efeito anti-hipertensor da guanetidina e de compostos de ação similar é reduzido.

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

Os antidepressivos tricíclicos e os neurolépticos inibem mutuamente o metabolismo uns dos outros. O decanoato de zuclopentixol pode reduzir o efeito da levodopa e o efeito de fármacos adrenérgicos.

O uso concomitante de metoclopramida e piperazina aumenta os riscos de perturbações extrapiramidais.

Como o zuclopentixol é parcialmente metabolizado pelo CYP2D6, o uso concomitante de fármacos conhecidos por inibirem esta enzima pode levar à diminuição da depuração do zuclopentixol.

O aumento do intervalo QT relacionado com o tratamento com antipsicóticos pode ser exacerbado pela coadministração de outros fármacos conhecidos por prolongarem significativamente o intervalo QT. A coadministração de tais fármacos deve ser evitada. As classes relevantes incluem:

- antiarrítmicos de classe Ia e III (ex. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- alguns antipsicóticos (ex. tioridazina)
- alguns macrólidos (ex. eritromicina)
- alguns anti-histamínicos (ex. terfenadina, astemizole)
- alguns antibióticos do grupo das quinolonas (ex. gatifloxacina, moxifloxacina)

A lista acima discriminada não é exaustiva, devendo ser evitados outros fármacos conhecidos por aumentarem o intervalo QT (ex.: cisaprida, lítio).

Fármacos causadores de distúrbios eletrolíticos como as tiazidas (hipocaliemia) e fármacos conhecidos por aumentarem a concentração plasmática de decanoato de zuclopentixol devem ser também utilizados com precaução dado que podem aumentar o risco de prolongamento QT e arritmias malignas (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Decanoato de zuclopentixol não deve ser administrado durante a gravidez a menos que os benefícios esperados para a doente compensem os riscos teóricos para o feto.

Os recém nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo Cisordinol Depot) durante o terceiro trimestre de gravidez estão em risco de ocorrência de reações adversas após o parto, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em intensidade e duração. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação. Consequentemente, os recém nascidos devem ser monitorizados cuidadosamente.

Os estudos animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Uma vez que o zuclopentixol é encontrado no leite materno em concentrações baixas não é provável que afete a criança quando é usado em doses terapêuticas. A dose ingerida pela criança é inferior a 1% da dose materna corrigida relativamente ao peso (em mg/kg). O aleitamento pode ser mantido durante a terapêutica com o decanoato de zuclopentixol se for considerado de importância clínica, mas é recomendada a observação da criança, particularmente nas primeiras 4 semanas após o nascimento.

Fertilidade

Em humanos, foram notificados eventos adversos tais como hiperprolactinemia, galactorreia, amenorreia, disfunção erétil e alteração da ejaculação (ver secção 4.8). Estes eventos podem ter um impacto negativo na função sexual e fertilidade feminina e/ou masculina.

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

A administração de zuclopentixol em ratos macho e fêmea foi associada a um ligeiro atraso no acasalamento. Numa experiência em que o zuclopentixol foi administrado através do regime alimentar, registou-se um desempenho de acasalamento diminuído e uma redução da taxa de concepção.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cisordinol Depot é um medicamento sedativo.

Pode ser esperado em doentes com terapêutica psicotrópica prescrita uma diminuição na atenção geral e concentração, devendo ser avisados quanto à capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são, maioritariamente, dose-dependentes. A frequência e gravidade são mais pronunciadas na fase inicial do tratamento e sofrem uma diminuição ao longo do tratamento continuado.

Podem ocorrer reações extrapiramidais, especialmente nos primeiros dias após uma injeção e na fase inicial do tratamento. Na maior parte dos casos, estes efeitos laterais podem ser satisfatoriamente controlados por redução da dose e/ou utilização de fármacos antiparkinsónicos. A utilização profilática de antiparkinsónicos por rotina não é recomendada. Os fármacos antiparkinsónicos não aliviam a discinesia tardia, podendo agravá-la. A redução da dose ou, se possível, a descontinuação da terapêutica com zuclopentixol é recomendada. Nos casos de acatisia persistente, pode revelar-se útil a utilização de uma benzodiazepina ou de propranolol.

As frequências são retiradas da literatura e da notificação espontânea. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitose.
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade, reação anafilática.
Doenças endócrinas	Raros	Hiperprolactinemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Aumento do apetite, aumento do peso.
	Pouco frequentes	Redução do apetite, redução de peso.
	Raros	Hiperglicemia, intolerância à glucose, hiperlipidemia.
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia, depressão, ansiedade, nervosismo, sonhos anómalos, agitação, diminuição da libido.
	Pouco frequentes	Apatia, pesadelos, aumento da libido, estado confusional.
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência, acatisia, hipercinesia, hipocinesia.
	Frequentes	Tremor, distonia, hipertonia, tonturas, cefaleia, parastesia, perturbações a atenção, amnésia, distúrbios da marcha.
	Pouco frequentes	Discinesia tardia, hiperreflexia, discinesia, parkinsonismo, síncope, ataxia, perturbações do discurso, hipotonia, convulsões, enxaqueca.
	Muito raros	Síndrome maligna dos neurolépticos.
Afeções oculares	Frequentes	Perturbações da acomodação, distúrbios da visão.
	Pouco frequentes	Movimentos circulares dos globos oculares, midríase.
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens.
	Pouco frequentes	Hiperacusia, acufeno.
Cardiopatias	Frequentes	Taquicardia, palpitações.
	Raros	Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma.

Vasculopatias	Pouco frequentes	Hipotensão, afrontamentos.
	Raros	Tromboembolismo venoso
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Congestão nasal, dispneia.
Doenças gastrointestinais	Muito Frequentes	Boca seca.
	Frequentes	Hipersecreção salivar, obstipação, vômitos, dispepsia, diarreia.
	Pouco frequentes	Dor abdominal, náuseas, flatulência.
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Testes da função hepática alterados
	Muito raros	Hepatite colestática, icterícia.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Hiperhidrose, prurido.
	Pouco frequentes	Eritema, reação de fotossensibilidade, problemas de pigmentação, seborreia, dermatite, púrpura.
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Mialgia.
	Pouco frequentes	Rigidez muscular, trismo, torcicolo.
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Distúrbios da micção, retenção urinária, poliúria.
Situações na gravidez, puerpério e perinatais	Desconhecido	Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Alteração da ejaculação, disfunção erétil, perturbação do orgasmo feminino, secura vulvovaginal.
	Raros	Ginecomastia, galactorreia, amenorreia, priapismo.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Astenia, fadiga, desconforto, dor.
	Pouco Frequentes	Sede, reação no local de injeção, hipotermia, pirexia.

Tal como outros medicamentos pertencentes à classe terapêutica dos antipsicóticos, casos raros de prolongamento QT, arritmias ventriculares – fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular, Torsades de Pointes e morte súbita não explicada foram notificados para o decanoato de zuclopentixol (ver secção 4.4).

A descontinuação abrupta de decanoato de zuclopentixol pode ser acompanhada de sintomas de privação. Os sintomas mais frequentes são: náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, rinorreia, sudção, mialgias, parestesia, insónia, inquietação, ansiedade e agitação. Os doentes podem ainda sentir vertigens, sensações alternadas de frio e calor, e tremor. Os sintomas geralmente iniciam-se 1 a 4 dias após a descontinuação e desaparecem em 7 a 14 dias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Devido à forma de administração não é provável a ocorrência de sintomas de sobredosagem.

Sintomas:

Sonolência, coma, perturbações do movimento, convulsões, choque, hipertermia/hipotermia.

Foram notificadas alterações no ECG, prolongamento QT, Torsades de Pointes, paragem cardíaca e arritmias ventriculares na administração em sobredosagem concomitante com fármacos conhecidos por afetarem o coração.

Tratamento:

O tratamento é sintomático e de suporte. Devem ser instituídas medidas de suporte dos sistemas respiratório e cardiovascular. A epinefrina (adrenalina) não deve ser utilizada já que poderá originar um abaixamento adicional da pressão sanguínea. As convulsões podem ser tratadas com diazepam e as perturbações do movimento com biperideno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.2 Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antipsicóticos, código ATC: N05AF05

Mecanismo de ação

O zuclopentixol é um neuroléptico do grupo dos tioxantenos.

O efeito antipsicótico dos neurolépticos está relacionado com o efeito bloqueador dos recetores da dopamina mas possivelmente é também devido ao bloqueio dos recetores 5-HT (5-hidroxitriptamina). In vitro, o zuclopentixol possui alta afinidade para ambos os recetores da dopamina D1 e D2, para os adrenoreceptores α_1 e para os recetores 5-HT2 mas não possui afinidade para os recetores colinérgicos muscarínicos. Possui fraca afinidade para o recetor da histamina (H1) e não possui atividade bloqueadora dos adrenoreceptores α_2 .

In vivo, a afinidade para os locais de ligação D2 é superior à afinidade para os recetores D1. O zuclopentixol provou ser um potente neuroléptico em todos os estudos comportamentais para a atividade neuroléptica (bloqueio do recetor da dopamina). Verificou-se uma correlação entre os modelos de ensaio in vivo, a afinidade para os locais de ligação da dopamina D2 in vitro e as doses diárias orais médias de antipsicóticos.

Tal como a maioria dos outros neurolépticos, o zuclopentixol aumenta o nível sérico de prolactina.

Estudos farmacológicos demonstraram claramente que o decanoato de zuclopentixol em óleo possui um efeito neuroléptico prolongado e que a quantidade de fármaco necessária para manter um certo efeito durante um longo período é consideravelmente menor com uma preparação de libertação prolongada do que com a administração diária por via oral de zuclopentixol. Em utilização clínica, as observações dos estudos farmacológicos podem indicar que um efeito neuroléptico prolongado sem sedação pronunciada pode ser obtido com a formulação de libertação prolongada. Além disso, pode esperar-se que o risco de interferência com anestésicos seja baixo.

Eficácia e segurança clínicas

Na prática clínica, o decanoato de zuclopentixol destina-se ao tratamento de manutenção de doentes psicóticos crónicos. Foram também obtidos resultados positivos no controlo de doentes com deficiência mental hiperativos e agressivos.

Decanoato de zuclopentixol induz uma sedação transitória dependente da dose. No entanto, se o doente muda para um tratamento de manutenção com decanoato de zuclopentixol de um tratamento com zuclopentixol oral ou acetato de zuclopentixol i.m. a sedação não constituirá um problema. Desenvolve-se rapidamente tolerância ao efeito sedativo inespecífico.

Decanoato de zuclopentixol é particularmente útil no tratamento de doentes que se encontram agitados, inquietos, hostis ou agressivos.

Decanoato de zuclopentixol permite o tratamento contínuo, especialmente dos doentes nos quais não se pode confiar na toma da medicação oral para eles prescrita. Decanoato de zuclopentixol previne, assim, as recaídas frequentes devido à não adesão dos doentes à medicação oral.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Por esterificação do zuclopentixol com ácido decanóico, o zuclopentixol foi convertido numa substância altamente lipofílica, o decanoato de zuclopentixol. Quando dissolvido em óleo e injetado por via intramuscular o éster difunde-se lentamente do óleo para a fase aquosa corporal, onde é rapidamente hidrolisado, libertando o zuclopentixol ativo.

Após injeção intramuscular, a concentração sérica máxima é atingida durante um período de 3-7 dias. Com um tempo de semivida estimado de 3 semanas (refletindo a libertação da formulação de libertação prolongada), as condições de estado estacionário serão atingidas após cerca de 3 meses de administração repetida.

Distribuição

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

Biotransformação

O metabolismo do zuclopentixol processa-se através de 3 vias principais - sulfoxidação, n-desalquilação da cadeia lateral e conjugação com o ácido glucorónico. Os metabolitos são destituídos de atividade psicofarmacológica. O zuclopentixol predomina sobre os metabolitos no cérebro e outros tecidos.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação ($T_{1/2\beta}$) do zuclopentixol é de cerca de 20 horas e a depuração sistémica média (Cl_s) é de cerca de 0,86 l/min.

O zuclopentixol é excretado principalmente com as fezes, mas também em alguma extensão (cerca de 10%) com a urina. Apenas cerca de 0,1% da dose é excretada inalterada com a urina, significando que a carga do fármaco sobre os rins é negligenciável.

Em mães a amamentar, o zuclopentixol é excretado em pequenas quantidades com o leite materno. No estado estacionário, a razão média conc. no leite/conc. sérica das pré-doses em mulheres tratadas por via oral ou com o decanoato é de cerca de 0,29.

Linearidade

A cinética é linear. O nível sérico médio pré-injeção do zuclopentixol no estado estacionário, correspondendo a uma dose de 200 mg de decanoato de zuclopentixol de 2 em 2 semanas é de cerca de 10 ng/ml (25 nmol/l).

Relação Farmacocinética / Farmacodinâmica

Sugere-se como orientação para o tratamento de manutenção de doentes esquizofrénicos com um grau baixo-ligeiro de doença, uma concentração sérica (plasmática) pré-injeção de 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) e uma flutuação máx./mín. < 2,5. Farmacocineticamente, a dose de 200 mg/2 semanas ou de 400 mg/4 semanas de decanoato de zuclopentixol é equivalente a uma dose diária oral de 25 mg de zuclopentixol.

Doentes idosos

Os parâmetros farmacocinéticos são largamente independentes da idade dos doentes.

Função renal diminuída

Com base nas características acima descritas para a eliminação é razoável assumir que a função renal diminuída não tem provavelmente grande influência nos níveis séricos do fármaco inalterado.

Função hepática diminuída

Não há dados disponíveis.

Polimorfismo

Uma investigação in vivo demonstrou que uma parte das vias metabólicas é sujeita a polimorfismo genético da oxidação da esparteína/debrisoquina (CYP2D6).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

O zuclopentixol possui uma baixa toxicidade aguda.

Toxicidade crónica

Os estudos de toxicidade crónica não revelaram riscos especiais para o ser humano.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce no rato, com observação de três gerações, foi registado um atraso no acasalamento, sem efeitos adversos na fertilidade. Num estudo em que o zuclopentixol foi administrado através do regime alimentar, registou-se um desempenho de acasalamento diminuído e uma redução da taxa de concepção.

Os estudos de reprodução animal não evidenciaram efeitos embriotóxicos ou teratogénicos. Num estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos, observou-se um aumento de nados-mortos, diminuição da sobrevivência e desenvolvimento tardio das crias para doses de zuclopentixol que provocaram toxicidade materna. O significado clínico destes achados não foi clarificado.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

O zuclopentixol não possui potencial mutagénico.

Num estudo de carcinogenicidade em ratos uma dose de 30 mg/kg/dia durante dois anos (dose mais alta) resultou no aumento ligeiro da incidência de adenocarcinomas mamários, adenomas das células dos ilhéus pancreáticos, carcinomas nas fêmeas e carcinomas parafoliculares da tiroide. Tendo em conta que o aumento da incidência destes tumores no rato é comum, para os antagonistas dos recetores D2 da dopamina que aumentam a secreção de prolactina e, considerando as diferenças interespecies no que respeita à prolactina, a relevância clínica destes achados não foi estabelecida.

Toxicidade local

Verifica-se lesão muscular local após injeção de soluções aquosas de neurolépticos, incluindo o zuclopentixol. A lesão muscular apresenta um grau muito mais elevado após injeção de soluções aquosas de neurolépticos do que após injeção de soluções oleosas de acetato de zuclopentixol e decanoato de zuclopentixol.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Triglicéridos de cadeia média.

6.2 Incompatibilidades

Decanoato de zuclopentixol deve apenas ser misturado com acetato de zuclopentixol, o qual se encontra dissolvido em triglicéridos de cadeia média (Ph. Eur).

Decanoato de zuclopentixol não deve ser misturado com formulações de libertação prolongada com óleo de sésamo como veículo, uma vez que isto resultaria em alterações definitivas nas propriedades farmacocinéticas das preparações envolvidas.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Manter a ampola dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem com 1 ampola de vidro incolor (tipo I) de 1 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dinamarca
Tel: 0045 36 30 13 11
Fax: 0045 36 30 19 40
E-mail: information@lundbeck.com

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº Registo: 2261485 - 1 ml de solução injetável, 200 mg/1 ml, ampola de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 dezembro 1994
Data da última renovação: 30 dezembro 2004

APROVADO EM 09-06-2016 INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO