



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2225

.BUENOS AIRES, 17 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021858-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y modificación de modo de conservación para el producto CLOPIXOL / ZUCLOPENTIXOL, autorizado por el Certificado N° 42.756

§ Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y 853/89.

Que a fojas 320 y 420 obran los Informes técnicos favorables de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

[Handwritten marks and signatures]



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2225

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 384 a 419, desglosando de fojas 384 a 395, para la Especialidad Medicinal denominada CLOPIXOL / ZUCLOPENTIXOL, propiedad de la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma mencionada en el artículo anterior propietaria de la Especialidad Medicinal CLOPIXOL / ZUCLOPENTIXOL, el nuevo modo de conservación autorizado: GOTAS ORALES: En su envase original al abrigo de la luz a temperatura entre +2º C - +8º C. No congelar. Una vez abierto el frasco de Gotas orales de ZUCLOPENTIXOL DICLORHIDRATO 23,64 mg (equivalente a 20,00 mg ZUCLOPENTIXOL)/ml, se recomienda consumirlo dentro de las 6 (seis) semanas cuando se lo almacena a temperatura inferior a 25º C y protegido de la acción de la luz.

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.756 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

[Handwritten signatures and initials]



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2225

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-021858-11-1

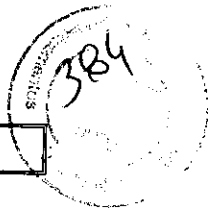
DISPOSICIÓN N° 2225

mb

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

01
12

13



PROYECTO DE PROSPECTO

CLOPIXOL®

ZUCLOPENTIXOL (como Diclorhidrato)

2 mg - 10 mg - 25 mg - 40 mg Comprimidos Recubiertos

20 mg/ml Gotas Orales

Elaborado en Dinamarca

Venta Bajo Receta Archivada

Composición Cual-Cuantitativa

Cada comprimido recubierto de **CLOPIXOL®** 2 mg contiene:

Zuclopentixol Diclorhidrato 2,364 mg (equivalente a 2 mg de Zuclopentixol), Excipientes: Almidón de Papa 22,2 mg, Lactosa Monohidrato 17,4 mg, Celulosa Microcristalina 9,0 mg, Copovidona 3,0 mg, Glicerol al 85% 1,2 mg, Talco 4,2 mg, Aceite de Ricino Hidrogenado 0,48 mg, Estearato de Magnesio 0,42 mg; Recubrimiento: Hidroxipropil Metilcelulosa 1 mg, Polietilenglicol 6000 0,3 mg, Dióxido de Titanio 0,4 mg, Colorante Rojo CI 77491 0,01 mg.

Cada comprimido recubierto de **CLOPIXOL®** 10 mg contiene:

Zuclopentixol Diclorhidrato 11,82 mg (equivalente a 10 mg de Zuclopentixol), Excipientes: Almidón de Papa 29,2 mg, Lactosa Monohidrato 21,6 mg, Celulosa Microcristalina 13,5 mg, Copovidona 4,5 mg, Glicerol al 85% 1,8 mg, Talco 6,3 mg, Aceite de Ricino Hidrogenado 0,72 mg, Estearato de Magnesio 0,63 mg; Recubrimiento: Hidroxipropil Metilcelulosa 2 mg, Polietilenglicol 6000 0,4 mg, Dióxido de Titanio 0,5 mg, Colorante Rojo CI 77491 0,2 mg

Cada comprimido recubierto de **CLOPIXOL®** 25 mg contiene:

Zuclopentixol Diclorhidrato 29,55 mg (equivalente a 25 mg de Zuclopentixol), Excipientes: Almidón de Papa 31,6 mg, Lactosa Monohidrato 22 mg, Celulosa Microcristalina 18 mg, Copovidona 6 mg, Glicerol al 85% 2,4 mg, Talco 8,4 mg, Aceite de Ricino Hidrogenado 0,96 mg, Estearato de Magnesio 0,84 mg; Recubrimiento: Hidroxipropil Metilcelulosa 3 mg, Polietilenglicol 6000 0,5 mg, Dióxido de Titanio 0,09 mg, Colorante Rojo CI 77491 0,8 mg

Cada comprimido recubierto de **CLOPIXOL®** 40 mg contiene:

Zuclopentixol Diclorhidrato 47,28 mg (equivalente a 40 mg de Zuclopentixol), Excipientes: Almidón de Papa 51,4 mg, Lactosa Monohidrato 32,7 mg, Celulosa Microcristalina 27,0 mg, Copovidona 4,5 mg, Glicerol al 85% 1,8 mg, Talco 12,6 mg, Aceite de Ricino Hidrogenado 1,44 mg, Estearato de Magnesio 1,26 mg; Recubrimiento: Hidroxipropil Metilcelulosa 4 mg, Polietilenglicol 6000 0,7 mg, Dióxido de Titanio 0,1 mg, Colorante Rojo CI 77491 0,9 mg, Colorante Negro CI77499 0,1 mg.

Cada ml de **CLOPIXOL®** Gotas Orales (equivalente a 20 gotas) contiene:

Zuclopentixol Diclorhidrato 23,64 mg (equivalente a 20,00 mg de Zuclopentixol), Alcohol Etilico 96% 120 mg, Agua Purificada c.s.p. 1 ml (1 gota = 1 mg)

Acción Terapéutica

Antipsicóticos - Derivado de tioxanteno.

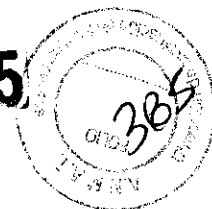
Código ATC: N 05 AF 05

Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de trastornos psicóticos. Esquizofrenia. (DSM IV)

Marcos A. Acosta
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N. 10741

2225



Propiedades Farmacológicas
Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Zuclopentixol es un neuroléptico del grupo de los tioxantenos.

El efecto antipsicótico de los neurolépticos está asociado a su acción de bloqueo del receptor de dopamina, pero posiblemente también contribuye el bloqueo del receptor de 5-HT (5-hidroxitriptamina). *In vitro*, zuclopentixol tiene alta afinidad por los receptores dopamínicos D₁ y D₂, por los α₁-adrenoceptores y los receptores 5-HT₂, pero carece de afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos. Tiene débil afinidad por el receptor histamínico (H₁) y carece de actividad bloqueadora del α₂-adrenoceptor.

In vivo, la afinidad por los sitios de unión a D₂ predomina sobre la afinidad por los receptores D₁. Zuclopentixol ha demostrado ser un potente neuroléptico en todos los estudios de comportamiento de actividad neuroléptica (bloqueo del receptor dopamínico). En los modelos de ensayo *in vivo* hay correlación entre la afinidad por los sitios de unión dopamínicos D₂ y las dosis orales diarias promedio del antipsicótico.

La inhibición de la actividad locomotora y la prolongación del tiempo de sueño inducido por alcohol y barbitúricos indican una acción sedante de zuclopentixol.

Como la mayoría de los otros neurolépticos, zuclopentixol aumenta el nivel de prolactina en suero.

Eficacia clínica

En el uso clínico, zuclopentixol está destinado al tratamiento de psicosis agudas y crónicas y al manejo de pacientes mentalmente disminuidos con comportamientos hiperactivos y disruptivos.

Además de producir una significativa reducción o la completa eliminación de los síntomas nucleares de la esquizofrenia, como alucinaciones, delirios y alteraciones del pensamiento, zuclopentixol también tiene un marcado efecto sobre síntomas acompañantes, como hostilidad, suspicacia, agitación y agresividad.

Zuclopentixol induce una sedación transitoria dependiente de la dosis. No obstante, esta sedación inicial usualmente resulta ventajosa en la fase aguda de la enfermedad. La tolerancia al efecto sedante inespecífico se desarrolla rápidamente.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Con la administración oral, los niveles máximos en suero se alcanzan en aproximadamente 4 horas. Zuclopentixol se puede tomar independientemente de las comidas. La biodisponibilidad oral es de alrededor del 44 %.

Distribución

El volumen de distribución aparente (V_d)_β es de aproximadamente 20 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 98-99 %.

MB

Marcela E. Saccantola
Lundbeck
Directora Ejecutiva
M. P. N. 1073



Biotransformación

El metabolismo de zuclopentixol se produce por tres vías principales: sulfoxidación, N-dealquilación de la cadena lateral y conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos carecen de actividad psicofarmacológica. En el cerebro y otros tejidos, zuclopentixol predomina sobre sus metabolitos.

Eliminación

La semivida de eliminación ($T_{1/2\beta}$) es de aproximadamente 20 horas y la depuración sistémica promedio (Cl_s) es de aproximadamente 0,86 l/min.

Zuclopentixol se excreta principalmente por material fecal, pero en cierto grado (aproximadamente 10 %) por la orina. Sólo alrededor del 0,1 % de la dosis se excreta sin modificar por orina, lo que significa que la carga renal de la droga es insignificante.

En madres que amamantan, zuclopentixol se excreta en pequeñas cantidades por la leche. En estado estacionario, la relación promedio predosis de conc. en la leche/conc. en suero de las mujeres tratadas por vía oral o con el decanoato fue de aproximadamente 0,29.

Linealidad

La cinética es lineal. Los niveles de estado estacionario en plasma se alcanzan en aproximadamente 3-5 días. El nivel mínimo promedio en estado estacionario correspondiente a 20 mg de zuclopentixol oral una vez diaria fue de aproximadamente 25 nmol/l.

Pacientes ancianos

Los parámetros farmacocinéticos son esencialmente independientes de la edad de los pacientes.

Función renal reducida

Sobre la base de las características de eliminación indicadas es razonable suponer que la función renal reducida probablemente no tenga mucha influencia sobre los niveles séricos de la droga madre.

Función hepática reducida

No se dispone de datos.

Polimorfismo

Una investigación in vivo demostró que parte de las vías metabólicas están sujetas a polimorfismo genético oxidativo esparteína/debrisoquina (CYP2D6).

Relación farmacocinética / farmacodinámica

Se sugiere una concentración sérica mínima (es decir, la concentración medida inmediatamente antes de administrar una dosis) de 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) como guía para el tratamiento de mantenimiento pacientes esquizofrénicos con enfermedad de grado leve-moderado.

Datos De Seguridad Preclínica

Toxicidad aguda

Zuclopentixol tiene baja toxicidad aguda.

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica no hubo hallazgos relevantes para el uso terapéutico de zuclopentixol.



Toxicidad reproductiva

Sobre la base de los datos de los estudios de toxicidad reproductiva, no hay motivo de preocupación especial por el uso de zuclopentixol en mujeres en edad fértil. No obstante, en un estudio peri/postnatal en ratas, dosis de 5 y 15 mg/kg/día resultaron en un incremento de fetos nacidos muertos, supervivencia reducida de las crías y retardo del desarrollo de las crías. No es clara la significación clínica de estos hallazgos, siendo posible que el efecto sobre las crías fuera debido al descuido de las madres que fueron expuestas a dosis de zuclopentixol que produjeron toxicidad materna.

Mutagénesis y carcinogénesis

Zuclopentixol no tiene potencial mutagénico ni carcinogénico.

En un estudio de oncogénesis en ratas, la dosis de 30 mg/kg/día durante dos años (dosis máxima) resultó en ligeros aumentos no estadísticos de la incidencia de adenocarcinomas mamarios, adenomas de islotes pancreáticos, carcinomas en hembras y carcinomas parafoliculares de tiroides. El ligero aumento de la incidencia de estos tumores es un hallazgo frecuente con antagonistas D₂, que aumentan la secreción de prolactina cuando se los administra a ratas. Las diferencias fisiológicas entre ratas y humanos con respecto a la prolactina hacen incierta la significación clínica de estos hallazgos, aunque se acepta que no son predictores de riesgo oncogénico en pacientes.

Toxicidad local

Con las inyecciones de soluciones acuosas de neurolépticos, incluido zuclopentixol, se observa lesión muscular local. El daño muscular es mucho mayor con las soluciones acuosas de neurolépticos que con las soluciones oleosas de zuclopentixol acetato y zuclopentixol decanoato.

Posología y Forma de Administración

Adultos - Trastornos psicóticos. Esquizofrenia.

La dosis debe ajustarse individualmente de acuerdo con el estado del paciente. En general, inicialmente deben usarse dosis pequeñas, aumentándolas lo más rápidamente posible hasta alcanzar el nivel óptimo efectivo de acuerdo con la respuesta terapéutica. La dosis de mantenimiento se puede administrar habitualmente en una única toma al acostarse.

El rango de dosis es 4 - 150 mg/día en dosis divididas. La dosis usual es 10-50 mg/día. En casos moderados a severos, inicialmente 20 mg/día aumentando en caso necesario en 10-20 mg cada 2 a 3 días hasta 75 mg o más diariamente. La dosis máxima por vez es de 40 mg y la dosis diaria máxima es de 150 mg/día.

La dosis usual de mantenimiento es de 20-40 mg/día.

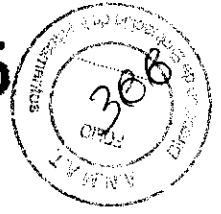
Cuando el paciente cambia del tratamiento oral al tratamiento inyectable de depósito (CLOPIXOL Depot), la medicación oral no debería discontinuarse inmediatamente, sino gradualmente durante un período de varios días después de la primera inyección.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

Los pacientes ancianos deben recibir dosis en el extremo inferior del rango de dosificación, pudiendo ser necesario reducir la dosis a un cuarto o a la mitad de la dosis inicial.

2225



Niños

Por falta de experiencia clínica, Clopixol no se recomienda para uso pediátrico.

Función renal reducida

Clopixol se puede administrar en las dosis usuales a pacientes con función renal reducida. La dosificación debe ser reducida a la mitad de la dosis usual en pacientes con insuficiencia renal.

Función hepática reducida

Dosificar con precaución y, de ser posible, se aconseja determinar los niveles en suero. Los pacientes con función hepática comprometida deberían recibir la mitad de la dosis recomendada.

Forma de administración

Los comprimidos se tragan con agua.

Las gotas orales son fácilmente administradas mezcladas con por ejemplo agua, jugo de naranja o jugo de manzana.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (ver Sección Composición).

Colapso circulatorio, nivel deprimido de conciencia por cualquier causa (p. ej., intoxicación con alcohol, barbitúricos u opiáceos), coma.

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Al igual que otros fármacos antipsicóticos, se recomienda administrar con precaución en pacientes con trastornos hepáticos, enfermedad cardíaca o arritmias; enfermedad respiratoria grave; insuficiencia renal, epilepsia (y condiciones que predispongan a una epilepsia como por ejemplo: abstinencia de alcohol o daño cerebral); enfermedad de parkinson; glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática, hipotiroidismo, hipertiroidismo, miastenia gravis, feocromocitoma y pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los tioxantenos u otros antipsicóticos. Los pacientes ancianos requieren de una supervisión cercana ya que están especialmente propensos a experimentar estas reacciones adversas tal como sedación, hipotensión, confusión y cambios de temperatura.

Síntomas de retirada: ver sección "Efectos Indeseables".

La posibilidad de desarrollo del síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez muscular, fluctuación del nivel de conciencia, inestabilidad del sistema nervioso autónomo) existe con cualquier neuroléptico. El riesgo es posiblemente mayor con los agentes más potentes. Los pacientes con síndrome cerebral orgánico preexistente, retardo mental y abuso de opiáceos y alcohol predominan entre los casos fatales.

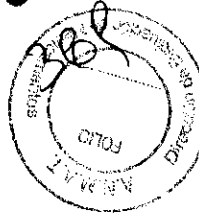
Tratamiento: Discontinuación del neuroléptico. Tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Dantroleno y bromocriptina pueden ser de utilidad.

Los síntomas pueden persistir durante más de una semana después de discontinuar los neurolépticos orales y durante un período un poco más prolongado con las formas depot de los fármacos.

MB

AR_Clopixol 2 mg – 10 mg – 25 mg – 40 mg Comprimidos Recubiertos_20 mg/ml Gotas Orales_Nov 2011 with changes requested by ANMAT on Jan 3 and March 14 2013.
Aprobado Nov 2011
Reemplaza Dec-2009

Marceta B. Rosenthal
Lundbeck México S.A.
MEXICO
19741



Al igual que otros neurolépticos, zuclopentixol debe usarse con precaución en pacientes con síndrome cerebral orgánico, convulsiones y enfermedad hepática avanzada.

Se han notificado discrasias sanguíneas con poca frecuencia. En pacientes con sintomatología de infección persistente debe vigilarse el hemograma.

Como está descripto con otros antipsicóticos, zuclopentixol puede modificar las respuestas a la insulina y la glucosa, requiriendo el ajuste de la terapia antidiabética en pacientes diabéticos.

Los pacientes en tratamiento crónico, particularmente con dosis altas, deben ser monitoreados estrechamente y evaluar periódicamente la posibilidad de reducir la dosificación de mantenimiento.

Al igual que otras drogas de la clase terapéutica de los antipsicóticos, zuclopentixol puede causar prolongación del intervalo QT. La prolongación persistente de los intervalos QT puede aumentar el riesgo de arritmias malignas. Por lo tanto, zuclopentixol debe usarse con precaución en individuos susceptibles (con hipopotasemia, hipomagnesemia o predisposición genética) y en pacientes con historia de trastornos cardiovasculares, p. ej., prolongación del QT, bradicardia significativa (<50 latidos por minuto), infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmias cardíacas. Debe evitarse el tratamiento concomitante con otros antipsicóticos (ver sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (VTE) con drogas antipsicóticas. Como los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de VTE, antes y durante el tratamiento con zuclopentixol hay que identificar todos los posibles factores de riesgo de VTE y adoptar las medidas preventivas correspondientes.

Se debe evitar la co-administración con otros antipsicóticos (ver Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

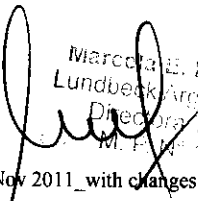
Accidente Cerebrovascular

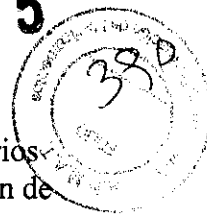
Zuclopentixol debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular. Con algunos antipsicóticos atípicos se ha observado en estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo un aumento de aproximadamente tres veces del riesgo de eventos adversos cerebro-vasculares en la población con demencia. Se desconoce el mecanismo de este riesgo aumentado. No es posible excluir un riesgo aumentado con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Zuclopentixol debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Mortalidad aumentada en ancianos con demencia

Datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que la población de pacientes de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos tienen un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con aquellos que no son tratados. Los datos son insuficientes como para ofrecer un cálculo exacto de la magnitud del riesgo, y se desconoce la causa del riesgo aumentado.

Zuclopentixol no tiene la indicación para el tratamiento de los trastornos de la conducta asociados a la demencia.


 Marcela E. Rosonietti
 Lundbeck Argentina S.A.
 Directora Técnica
 M. P. N.° 10111



Excipientes

Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos contienen aceite de ricino hidrogenado, que puede causar malestar gástrico y diarrea.

Las gotas contienen 14,2% v/v de alcohol etílico. (120 mg/ml)

Interacción Con Otros Productos Medicinales Y Otras Formas De Interacción

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Al igual que otras drogas antipsióticas, el Zuclopentixol puede aumentar el efecto sedante del alcohol y los efectos de los barbitúricos y otros depresores del sistema nervioso central.

Zuclopentixol puede potenciar los efectos de los anestésicos y anticoagulantes generales y prolongar la acción de los agentes bloqueantes neuromusculares.

Los efectos anticolinérgicos de la atropina u otros fármacos con propiedades colinérgicas podría verse aumentada.

Disquinesia Tardía

El uso concomitante de antipsicóticos con metoclopramida, piperazina o drogas antiparkinsonianas podrían aumentar el riesgo de efectos extrapiramidales tal como la disquinesia tardía.

Los neurolépticos pueden incrementar o disminuir el efecto de fármacos antihipertensivos (tal como hidralazina y otros alfa bloqueantes). El efecto antihipertensivo de la guanetidina y otros fármacos con un mecanismo de acción semejante se vé disminuido

El uso concomitante de neurolépticos y litio o sibutramina ha sido asociado con el aumento en el riesgo de neurotoxicidad.

Los antipsicóticos pueden aumentar los efectos depresores cardíacos de la quinidina; la absorción de corticoesteroides y digoxina.

Los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos inhiben mutuamente sus respectivos metabolismos.

Los antipsicóticos puede reducir el efecto de la levodopa, de los agentes adrenérgicos y anticonvulsivantes.

Como zuclopentixol es metabolizado en parte por CYP2D6, el uso concomitante de drogas que inhiben esta enzima puede reducir la depuración (clearance) del zuclopentixol, incrementándose el riesgo de efectos adversos y cardiotoxicidad.

Los aumentos del intervalo QT asociados al tratamiento antipsicótico pueden verse exacerbados por la coadministración de otras drogas que aumentan significativamente el intervalo QT. Debe evitarse la coadministración de este tipo de drogas. Las clases más importantes incluyen:

- antiarrítmicos clase Ia y III (p. ej., quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina)



- algunos macrólidos (p. ej., eritromicina)
- algunos antihistamínicos (p. ej., terfenadina, astemizol)
- algunos antibióticos quinolónicos (p. ej., gatifloxacina, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y deben evitarse otras drogas individuales con acción conocida de aumento significativo del intervalo QT (p. ej., cisaprida, litio). Las drogas que causan alteraciones electrolíticas, como los diuréticos tiazídicos (hipopotasemia) y las drogas que aumentan la concentración plasmática de zuclopentixol también deben usarse con precaución, ya que pueden aumentar el riesgo de prolongación del QT y de arritmias malignas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Los antipsicóticos pueden antagonizar los efectos de la adrenalina y otros agentes simpaticomiméticos y revertir los efectos antihipertensivos de la guanetidina y otros agentes bloqueantes adrenérgicos similares.

Embarazo Y Lactancia

Embarazo

Zuclopentixol no debe administrarse durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la paciente supere el riesgo teórico para el feto.

Los neonatos de madres tratadas con neurolépticos al final del embarazo o durante el parto pueden mostrar signos de intoxicación, como letargo, temblor e hiperexcitabilidad y tener un bajo puntaje de Apgar.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo zuclopentixol) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y / o síntomas de abstinencia que puede variar en severidad y duración después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o en la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben ser monitorizados cuidadosamente.

Los estudios de reproducción en animales no mostraron evidencia de aumento de la incidencia de daño fetal ni otros efectos perjudiciales sobre el proceso reproductivo.

Lactancia

Como el zuclopentixol se encuentra en bajas concentraciones en la leche materna, no es probable que afecte al lactante cuando se lo usa en dosis terapéuticas. La dosis ingerida por el lactante es menos del 1% de la dosis materna por peso (en mg/kg). Las mujeres en período de lactancia no deben ser tratadas con Zuclopentixol o la lactancia debe ser discontinuada.

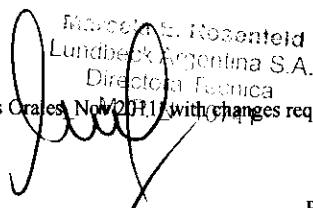
Efectos Sobre La Capacidad De Conducir Y Usar Maquinarias

Clopixol es una droga sedante. Los pacientes que reciben una medicación psicotrópica pueden tener cierta disminución de la atención general y la concentración y deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir o usar maquinarias. Los pacientes no deberían manejar si padecen de visión borrosa.

Efectos Indeseables

La mayoría de los efectos indeseables son dependientes de la dosis. La frecuencia y severidad son más pronunciadas en la primera etapa del tratamiento y declinan posteriormente durante la continuación del tratamiento.

Roberta S. Rosenteld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica





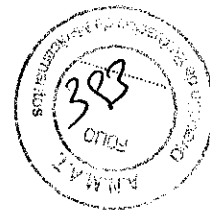
Pueden aparecer reacciones extrapiramidales, especialmente en la primera etapa del tratamiento. En la mayoría de los casos, estos efectos secundarios se pueden controlar satisfactoriamente reduciendo la dosis y/o usando drogas antiparkinsonianas. No se recomienda el uso profiláctico de rutina de antiparkinsonianos. Las drogas antiparkinsonianas no atenúan la disquinesia tardía y pueden agravarla. Se recomienda reducir la dosis o, de ser posible, la discontinuación de la terapia con zuclopentixol. En la acatisia persistente, puede ser de utilidad una benzodiazepina o el propranolol.

Las frecuencias están tomadas de la literatura y de reportes espontáneos. Las frecuencias se clasifican en: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$), o desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia, palpitaciones.
	Rara	QT prolongado en el electrocardiograma.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Raro	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Somnolencia, acatisia, hiperquinesia, hipoquinesia.
	Frecuente	Temblor, distonía, hipertonía, mareos, cefalea, parestesia, trastorno de la atención, amnesia, marcha anormal.
	Infrecuente	Disquinesia tardía, hiperreflexia, disquinesia, parkinsonismo, síncope, ataxia, trastorno del habla, hipotonía, convulsión, migraña.
	Muy rara	Síndrome neuroléptico maligno.
Trastornos oculares	Frecuente	Trastorno de la acomodación, visión anormal.
	Infrecuente	Crisis oclógira, midriasis.
Trastornos auditivos y laberínticos	Frecuente	Vértigo.
	Infrecuente	Hiperacusia, zumbidos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Congestión nasal, disnea.

Marceta
Lundbeck
Directora
M. F.

M3



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Sequedad bucal.
	Frecuente	Hipersecreción salival, constipación, vómitos, dispepsia, diarrea.
	Infrecuente	Dolor abdominal, náuseas, flatulencia.
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Trastorno de la micción, retención urinaria, poliuria.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis, prurito.
	Infrecuente	Sarpullido, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, seborrea, dermatitis, púrpura.
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia.
	Infrecuente	Rigidez muscular, trismus, tortícolis.
Trastornos endocrinos	Raro	Hiperprolactinemia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Aumento del apetito, aumento del peso.
	Infrecuente	Disminución del apetito, disminución del peso.
	Raro	Hiperglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperlipidemia.
Trastornos vasculares	Infrecuente	Hipotensión, tuforadas
	Muy raro	Tromboembolismo venoso.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, malestar, dolor.
	Infrecuente	Sed, hipotermia, pirexia.
Trastornos del sistema inmunitario	Raro	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
Trastornos hepato-biliares	Infrecuente	Pruebas anormales de función hepática.

Mariana Macorfeld
 Luchina Argentina S.A.
 Directora Técnica
 M. B. 14741



	Muy raro	Hepatitis colestásica, ictericia.
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Desconocida	Síndrome de retirada neonatal (Ver Embarazo y Lactancia)
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Infrecuente	Trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, trastorno del orgasmo femenino, sequedad vulvovaginal.
	Raro	Ginecomastia, galactorrea, amenorrea, priapismo.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio, depresión, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, agitación, libido disminuida.
	Infrecuente	Apatía, pesadillas, libido aumentada, estado confusional.

Como con otras drogas pertenecientes a la clase terapéutica de los antipsicóticos, con zuclopentixol se han comunicado casos aislados de prolongación del QT, arritmias ventriculares – fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, Torsade de Pointes y muerte súbita inexplicada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Se han reportado con algunos antipsicóticos casos de tromboembolismo, incluyendo casos de embolismo pulmonar y casos de trombosis venosa profunda, de frecuencia desconocida.

La discontinuación abrupta de zuclopentixol puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Los más comunes son náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, rinorrea, sudoración, mialgias, parestesias, insomnio, inquietud, ansiedad y agitación. Los pacientes también pueden experimentar vértigo, sensaciones alternadas de calor y frío y temblor. También podría ocurrir recurrencia de los síntomas y se han reportado desórdenes del movimiento involuntarios (tales como acatisia, distonía y disquinesia). Los síntomas generalmente comienzan de 1 a 4 días después de la interrupción y ceden en 7 a 14 días. Se recomienda discontinuar el tratamiento gradualmente.

Sobredosis

Síntomas

Somnolencia, coma, síntomas extrapiramidales, hipotensión, trastornos del movimiento, convulsiones, shock, hipertermia/hipotermia. Se han reportado cambios en el ECG, prolongación del QT, Torsade de Pointes, paro cardíaco y arritmias ventriculares con sobredosis de zuclopentixol junto con drogas con efectos cardíacos conocidos.

La dosis oral máxima administrada de zuclopentixol en estudios clínicos fue de 450 mg diarios.

Tratamiento

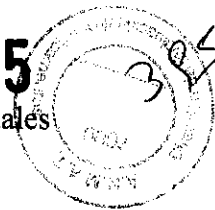
El tratamiento es sintomático y de apoyo. Deben instituirse medidas de apoyo ventilatorio y cardiovascular. Las siguientes medidas específicas podrían ser tenidas en consideración:

AR_Clopixol 2 mg – 10 mg – 25 mg – 40 mg Comprimidos Recubiertos_20 mg/ml Gotas Orales_Nov 2011, with changes requested by ANMAT on Jan 3 and March 14 2013.

Aprobado Nov 2011
Reemplaza Dec-2009

Lundbeck Argentina S.A.
Directora Ejecutiva
M. J. ...

2225



- Fármacos anticolinérgicos antiparkinsonianos si ocurren síntomas extrapiramidales
- Sedación (con benzodiazepinas) en el improbable caso que ocurran eventos de agitación, excitación o convulsiones.
- Noradrenalina en perfusión intravenosa salina si el paciente ingresa en shock. No debe usarse epinefrina (adrenalina).
- Considerar el lavado gástrico

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Precauciones Especiales De Almacenamiento

CLOPIXOL® Comprimidos Recubiertos debe conservarse en su envase original a temperatura ambiente inferior a 25°C.

CLOPIXOL® Gotas Orales debe conservarse en su envase original al abrigo de la luz a temperatura entre +2°C - +8°C. No congelar. Una vez abierto el frasco de **CLOPIXOL®** Gotas Orales se recomienda consumirlo dentro de las 6 semanas cuando se lo almacena a temperatura máxima de 25° C y protegido de la acción de la luz.

Presentación

CLOPIXOL® 2 mg, 10 mg, 25 mg y 40 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 50 y 100 comprimidos recubiertos.

CLOPIXOL® 20 mg/ml Gotas Orales se presenta en envases conteniendo 20 ml, 25 ml y 100 ml.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.

No deje este ni ningún otro medicamento al alcance de los niños.

Elaborado por: H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500, Valby, Dinamarca.

Importado y comercializado por: Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553 (C1427CNF) CABA.

Dirección Técnica: Marcela E. Rosenfeld, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.756

Este prospecto fue aprobado el.....(versión 2).

MS

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Dirección Técnica
N° 42.756