



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Clopixol®

Zuclopentixol
Tableta
25 mg

UNI VERIX

QFB. Bárbara Alejandra Yáñez Osorio
Dictaminador Químico

24 ABR 2020

Fecha _____ Firma _____

UNI VERIX

CD. César Antonio Limón Gómez
Dictaminador Médico de Medicamentos

24 ABR 2020

Fecha _____ Firma _____

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Clopixol®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Zuclopentixol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Tableta

Cada tableta contiene:

Diclorhidrato de zuclopentixol
equivalente a..... 25 mg de zuclopentixol
Excipiente c.b.p.....1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Esquizofrenia aguda y crónica y otras psicosis, especialmente en síntomas tales como alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento, así como agitación, inquietud, hostilidad y agresividad.

Fase maníaca del trastorno bipolar (antes enfermedad maniaco-depresiva)

Discapacidad intelectual asociado con hiperactividad psicomotora, agitación, violencia y otros trastornos de la conducta. Demencia senil con ideas paranoicas, confusión y/o desorientación o trastornos de la conducta.

5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

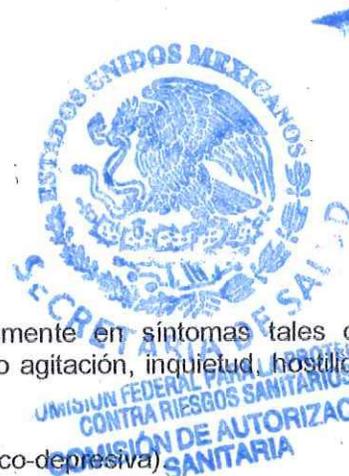
Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Neurolépticos (antipsicóticos)
ATC-código: N 05 AF 05

Mecanismo de acción

El zuclopentixol es un neuroléptico del grupo del tioxanteno.

El efecto antipsicótico de los neurolépticos está relacionado con su efecto de bloqueo de receptores de dopamina y posiblemente también contribuye el bloqueo de los receptores 5 HT (5-hidroxitriptamina). In vitro el zuclopentixol tiene alta afinidad para los receptores D1 y





D2 de la dopamina, $\alpha 1$ -adrenoceptores y 5 HT2 receptores, pero no afinidad por los receptores colinérgicos de la muscarina. Tiene débil afinidad al receptor de histamina (H1) y no posee actividad bloqueadora de receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos.

In vivo la afinidad por los sitios de unión de D2 domina sobre la afinidad para los receptores D1. Zuclopentixol ha demostrado ser un potente neuroléptico en todos los estudios conductuales para actividad de neurolépticos (bloqueo de receptores de dopamina). Se encuentra correlación en los modelos de ensayo in vivo, la afinidad a los sitios de unión de los receptores de dopamina D2 in vitro, el promedio y la dosis de antipsicótico oral diaria.

La inhibición de la actividad locomotriz y la prolongación del tiempo de dormir inducida por alcohol y barbitúricos, indican una acción sedante de zuclopentixol.

Como la mayoría otros neurolépticos zuclopentixol aumenta el nivel de prolactina sérica.

Seguridad y eficacia clínica

En uso clínico zuclopentixol está diseñado para el tratamiento de las psicosis agudas y crónicas y para el manejo de pacientes con discapacidad mental con conductas hiperactivas y disruptivas.

Además de causar una reducción significativa o eliminación completa de los síntomas nucleares de la esquizofrenia, como alucinaciones, delirios y perturbaciones del pensamiento, zuclopentixol tiene también un marcado efecto en el acompañamiento de síntomas como agitación, hostilidad, suspicacia y agresividad.

Zuclopentixol induce una sedación transitoria dosis-dependiente Sin embargo, una sedación inicial es generalmente ventajosa en la fase aguda de la enfermedad. Se desarrolla tolerancia al efecto sedante inespecífico rápidamente.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Zuclopentixol puede tomarse con o sin la ingestión de alimentos. Después de la administración oral de zuclopentixol la biodisponibilidad es de alrededor del 44%. Se alcanza la máxima concentración en plasma en 4 horas aproximadamente.

Distribución

El volumen aparente de distribución (Vd) β es aproximadamente 20 l/kg. La Unión a proteínas plasmáticas es de 98-99%.

Biotransformación

El metabolismo de zuclopentixol se desarrolla a lo largo de tres rutas principales: sulfoxidación, N-dealquilación de la cadena lateral y conjugación del ácido glucurónico. Los metabolitos carecen de actividad psicofarmacológica. Zuclopentixol es el metabolito dominante en el cerebro y otros tejidos.

Eliminación

La vida media de eliminación (T $\frac{1}{2}$ β) es aproximadamente de 20 horas y el promedio del aclaramiento (Cl) es de 0.86 l/min. El zuclopentixol se excreta principalmente con las heces, pero también en cierto grado (10%) con la orina. Solamente cerca de 0.1% de la dosis se excreta inalterado con la orina, lo que significa que la carga de droga en los riñones es insignificante.

UNIVERIX

CD. César Antonio Limón Gómez
Dictaminador Médico de Medicamentos
24 ABR 2020

Fecha _____ Firma _____





En las madres lactantes zuclopentixol se excreta en pequeñas cantidades con la leche materna. En estado estable de la pre-dosis, la relación leche/ concentrado suero concentrado en mujeres tratadas por vía oral o con el decanoato fue de 0.29.

Linealidad

La cinética es lineal. Los niveles plasmáticos en estado estable se alcanzan en unos 3-5 días. El nivel mínimo promedio de estado estable correspondiente a 20 mg zuclopentixol oral una vez al día, fue de 25 nmol/l.

Pacientes de edad avanzada

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

Función renal reducida

Basado en las características anteriores de eliminación es razonable asumir que la función reducida del riñón, es probable que no tenga mucha influencia en los niveles séricos de fármaco principal.

Función hepática reducida

No hay datos disponibles.

Polimorfismo

Una investigación in vivo ha demostrado que una parte de las rutas metabólicas está sujeta al polimorfismo genético de la oxidación de la esparteína/debrisoquina (CYP2D6).

Relación farmacocinética / farmacodinamia

Una concentración mínima en suero (es decir, concentración medida justo antes de la administración de una dosis) de 2.8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) se sugiere como pauta para el tratamiento de mantenimiento de pacientes esquizofrénicos con grado bajo/moderado de la enfermedad.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y tioxantenos o cualquiera de los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, administración concomitante en pacientes con intoxicación aguda por alcohol, barbitúricos y opiáceos, colapso circulatorio, depresión del SNC, discrasias sanguíneas o depresión medular, feocromocitoma, porfirina y glaucoma, insuficiencia hepática y/o renal.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Existe la posibilidad de desarrollo de síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez muscular, fluctuaciones en el estado de conciencia, inestabilidad del sistema nervioso autónomo) con cualquier neuroléptico. El riesgo es mayor posiblemente con los agentes más potentes. Pacientes con síndrome orgánico del cerebro preexistente, discapacidad intelectual y abuso de alcohol y/u opiáceos están sobrerrepresentados entre los casos fatales.

Tratamiento: Interrupción de los neurolépticos. Tratamiento sintomático y el uso de medidas de apoyo generales. El dantroleno y la bromocriptina pueden ser útiles.

CD. César Antonio Limón Gómez
Dictaminador Médico de Medicamentos
24 ABR 2020
Fecha Firma





Los síntomas pueden persistir durante más de una semana después de que los neurolépticos orales son descontinuados y más tiempo cuando se asocia con las formas de depósito de los medicamentos.

Como otros neurolépticos, zuclopentixol debe utilizarse con precaución en pacientes con síndrome orgánico del cerebro, convulsiones y enfermedad hepática avanzada.

Como se ha descrito para otros psicotrópicos, zuclopentixol puede modificar las respuestas de la insulina y glucosa en pacientes diabéticos que reciben terapia antidiabética.

Pacientes en tratamiento a largo plazo, particularmente en altas dosis, deben ser monitoreados cuidadosamente y evaluados periódicamente para decidir si se puede bajar la dosis de mantenimiento.

Como con otros medicamentos pertenecientes a la clase terapéutica de los antipsicóticos, zuclopentixol puede causar prolongación del intervalo QT. Intervalos QT persistentemente prolongados pueden aumentar el riesgo de arritmias malignas. Por lo tanto, zuclopentixol debe utilizarse con precaución en individuos susceptibles (con hipopotasemia, hipomagnesemia o predisposición genética) y en pacientes con antecedentes de trastornos cardiovasculares, por ejemplo prolongación del intervalo QT, bradicardia importante (< 50 latidos por minuto), infarto agudo al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmia cardíaca. Debe evitarse el tratamiento concomitante con otros antipsicóticos. (Ver sección 10).

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) se han observado con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con zuclopentixol y las medidas preventivas adoptadas.

Personas mayores

Cerebrovascular

Existen ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia con algunos antipsicóticos atípicos, en la que se aumenta 3 veces aproximadamente el riesgo de eventos adversos cerebrovasculares. No se conoce el mecanismo de este mayor riesgo. No puede excluirse un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Zuclopentixol debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

Aumento de la mortalidad en las personas mayores con demencia

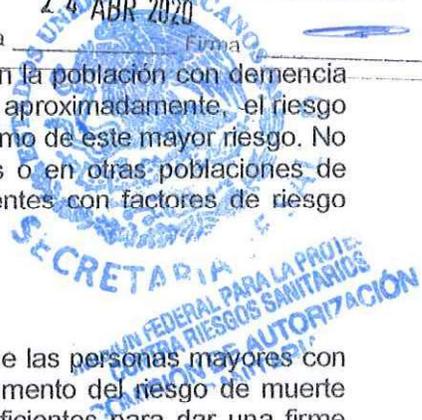
Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que las personas mayores con demencia que son tratados con antipsicóticos, tienen un leve aumento del riesgo de muerte comparado con aquellos que no son tratados. No hay datos suficientes para dar una firme estimación de la magnitud precisa del riesgo y no se conoce la causa de mayor riesgo.

Zuclopentixol no está autorizado para el tratamiento de alteraciones del comportamiento relacionados con la demencia.

Excipientes

Las tabletas contienen lactosa monohidratada. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa (Lapp) o de malabsorción de la glucosa-galactosa no deben recibir este medicamento.

CD. César Antonio Limón Gómez
Dictaminador Médico de Medicamentos
24 ABR 2020
Fecha Firma



Niños; No está recomendada la administración en menores de 18 años, debido a la falta de experiencia clínica.



Las tabletas contienen aceite de ricino hidrogenado, que puede causar malestar estomacal y diarrea.

Los demás componentes son: almidón de papa, lactosa, celulosa microcristalina, copovidona, glicerol, talco, aceite de ricino hidrogenado, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo (E172).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Clopixol® es un medicamento sedante. En los pacientes en los que se prescriben medicamentos psicotrópicos, se puede esperar algún deterioro general en la concentración y atención y deben ser advertidos sobre esto en relación a su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Zuclopentixol no debe ser administrado durante el embarazo a menos que el beneficio esperado para el paciente supere el riesgo teórico para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo zuclopentixol) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración después del nacimiento. Ha habido informes de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de la alimentación. Por lo tanto, los recién nacidos deben ser vigilados cuidadosamente.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 12).

Lactancia materna

Como zuclopentixol se encuentra en la leche materna en bajas concentraciones es poco probable que afecte al niño cuando se utilizan dosis terapéuticas. La dosis ingerida por el bebé es de menos del 1% de la dosis materna relacionados con peso (en mg/kg). La lactancia materna puede continuarse durante el tratamiento de zuclopentixol, si se considera de importancia clínica para la paciente, pero se recomienda la observación del niño, especialmente en las primeras 4 semanas después del parto.

Fertilidad

En los seres humanos han sido reportadas reacciones adversas como hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea, disfunción eréctil y eyaculación precoz (ver sección 9). Estos eventos pueden tener un impacto negativo en la función sexual femenina o masculina y la fertilidad.

Si se producen hiperprolactinemia clínicamente significativa, galactorrea, amenorrea o disfunciones sexuales, debe considerarse una reducción de la dosis (si es posible) o discontinuación. Los efectos son reversibles en la discontinuación.

La administración de zuclopentixol para machos y hembras se asoció con un leve retraso en el apareamiento. En un experimento donde zuclopentixol fue administrado a través de la dieta, se observó una tasa reducida de concepción y una alteración de la capacidad de apareamiento.

CD. César Antonio Limón Gómez
Dictaminador Médico de Medicamentos

22. ABR 2020

Fecha

Firma



9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La mayoría de los efectos indeseables son dependientes de la dosis. La frecuencia y gravedad son más pronunciados en la fase temprana del tratamiento y disminuyen durante el tratamiento continuo.

Pueden ocurrir reacciones extrapiramidales, especialmente en la fase temprana del tratamiento. En la mayoría de los casos estos efectos secundarios pueden controlarse satisfactoriamente ya sea por reducción de la dosificación o uso de fármacos antiparkinsonianos. No se recomienda el uso profiláctico rutinario de fármacos antiparkinsonianos. Los fármacos antiparkinsonianos no alivian la discinesia tardía y pueden agravar los síntomas. La reducción en la dosis y de ser posible, se recomienda la discontinuación de la terapia de zuclopentixol. En la acatisia persistente puede ser útil una benzodiazepina o propranolol.

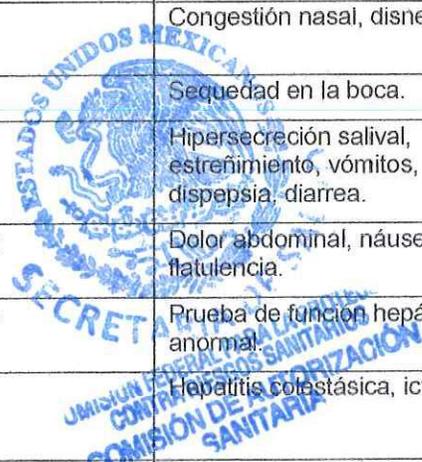
Las frecuencias se toman de la literatura y reportes espontáneos. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$), o no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y sistema linfático	Raro	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunitario	Raro	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
Trastornos endocrinos	Raro	Hiperprolactinemia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Común	Aumento del apetito, aumento de peso
	Poco común	Disminución del apetito, disminuida de peso.
	Raro	Hiperglicemia, alteración de tolerancia a la glucosa, hiperlipidemia
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio, depresión, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, agitación, disminuida de la libido.
	Poco común	Apatía, pesadilla, libido aumentado, estado confusional.
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Somnolencia, acatisia, hipercinesia, hipocinesia.
	Común	Temblor, distonía, hipertonía, mareo, dolor de cabeza, parestesia, alteración en la atención, amnesia, marcha anormal.

UNIVERIX
CD. César Antonio Limón Gómez
 Dictaminador Médico de Medicamentos
 Fecha 24 ABR 2020 Firma 



	Poco común	La discinesia tardía, hiperreflexia, discinesia, parkinsonismo, síncope, ataxia, trastorno del habla, hipotonía, convulsiones, migraña.
	Muy raro	Síndrome neuroléptico maligno.
Trastornos oculares	Común	Alteración en la acomodación, visión anormal.
	Poco común	Giro ocular, midriasis.
Trastornos del oído y laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Hiperacusia, tinnitus.
Trastornos cardíacos	Común	Taquicardia, palpitaciones.
	Raro	Electrocardiograma QT prolongado.
Trastornos vasculares	Poco común	Hipotensión, rubor caliente.
	Muy raro	Enfermedad tromboembólica venosa.
Respiratorio, torácico y los trastornos mediastinal	Común	Congestión nasal, disnea.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Sequedad en la boca.
	Común	Hipersecreción salival, estreñimiento, vómitos, dispepsia, diarrea.
	Poco común	Dolor abdominal, náuseas, flatulencia.
Trastornos hepato-biliares	Poco común	Prueba de función hepática anormal.
	Muy raro	Hepatitis colestásica, ictericia.
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Común	Hiperhidrosis, prurito.
	Poco común	Erupción cutánea, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, seborrea, dermatitis, púrpura.
Trastorno musculoesquelético y tejido conectivo	Común	Mialgia.
	Poco común	Rigidez muscular, trismus, tortícolis.
Trastornos renales y urinarios	Común	Trastorno de la micción, retención urinaria, poliuria.
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	No sabe	Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 8).



UNIVERIX

CD. César Antonio Limón Gómez
Dictaminador Médico de Medicamentos

Fecha **24 ABR 2020** Firma



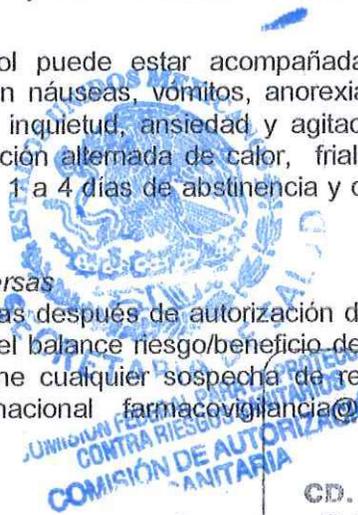
Desórdenes reproductivos del sistema y de la mama	Poco común	Falta de eyaculación, disfunción eréctil, trastorno orgásmico femenino, sequedad vulvo-vaginal.
	Raro	Ginecomastia, galactorrea, amenorrea, priapismo.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Astenia, fatiga, malestar, dolor.
	Poco común	Sed, hipotermia, pirexia.

Como con otros medicamentos pertenecientes a la clase terapéutica de los antipsicóticos, casos raros de prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, Torsada de Pointes y muerte súbita se han reportado para el zuclopentixol. (Ver sección 7)

La discontinuación abrupta de zuclopentixol puede estar acompañada de síntomas de abstinencia. Los síntomas más comunes son náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, rinorrea, sudoración, mialgias, parestesias, insomnio, inquietud, ansiedad y agitación. Los pacientes también pueden experimentar vértigo, sensación alternada de calor, frialdad y temblor. Los síntomas generalmente comienzan dentro de 1 a 4 días de abstinencia y desaparecen dentro de 7 a 14 días.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reporte de sospechas de reacciones adversas después de autorización del medicamento es importante. Permite un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a profesionales de la salud que informe cualquier sospecha de reacciones adversas mediante el sistema de información nacional farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y SafetyLuMexico@lundbeck.com.



UNIVERIX

CD. César Antonio Limón Gómez
Dictaminador Médico de Medicamentos
24 ABR 2020
Fecha _____ Firma _____

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Combinaciones que requieren precauciones para el uso

Zuclopentixol puede potenciar el efecto sedante del alcohol y los efectos de barbitúricos y otros depresores del SNC.

Los neurolépticos pueden aumentar o reducir el efecto de los antihipertensivos; se reduce el efecto antihipertensivo de la guanetidina y compuestos de acción similar.

El uso concomitante de neurolépticos y litio aumenta el riesgo de neurotoxicidad.

Los neurolépticos y antidepresivos tricíclicos inhiben mutuamente el metabolismo de cada uno.

Zuclopentixol puede reducir el efecto de la levodopa y el efecto de los fármacos adrenérgicos.

El uso concomitante de metoclopramida y piperazina aumenta el riesgo de reacciones extrapiramidales.



Zuclopentixol es parcialmente metabolizado por CYP2D6, por lo tanto, el uso concomitante de drogas sabidas para inhibir esta enzima, puede llevar a una disminución en el aclaramiento de zuclopentixol.

Incrementos en el intervalo QT relacionado con tratamiento antipsicótico se pueden exacerbar por la administración de otras drogas sabidas para aumentar significativamente el intervalo QT. Debe evitarse la administración concomitante de tales drogas. Las clases incluyen:

- clase Ia y III de antiarrítmicos (p. ej. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina)
- algunos macrólidos (p. ej. eritromicina)
- algunos antihistamínicos (p. ej. terfenadina, astemizol)
- algunos antibióticos quinolonas (p. ej. gatifloxacino, moxifloxacino)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales conocidos para incrementar significativamente el intervalo QT (p. ej. cisaprida, litio) debe evitarse.

Medicamentos conocidos por causar trastornos electrolíticos, como tiazidodiurética (hipopotasemia) y medicamentos que se sabe para aumentar la concentración plasmática de zuclopentixol también deben ser usados con precaución, ya que pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias malignas. (Ver sección 7)

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Ninguna conocida.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS, Y SOBRE LA FERTILIDAD

Toxicidad aguda

Zuclopentixol tiene baja toxicidad aguda.

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica no hubo hallazgos preocupantes por el uso terapéutico de zuclopentixol.

Toxicidad reproductiva

En un estudio de tres generaciones en ratas se observó un retraso en el apareamiento. Una vez acoplado no hubo efecto sobre la fertilidad. La administración de zuclopentixol para machos y hembras se asoció con un leve retraso en el apareamiento. En un experimento donde zuclopentixol fue administrado a través de la dieta, se observó una tasa reducida de concepción y una alteración de la capacidad de apareamiento.

Los estudios de reproducción animal no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos o embriotóxicos.

En un estudio peri/postnatal en ratas, dosis de 5 y 15 mg/kg/día resultó en un aumento de recién nacidos muertos, reducción de la supervivencia de crías y retraso en el desarrollo de los cachorros. La significancia clínica de estos hallazgos es incierta y es posible que el efecto sobre los cachorros fue debido a la negligencia sobre las madres, que fueron expuestas a dosis de zuclopentixol produciendo toxicidad materna.





Mutagenicidad y carcinogenicidad

Zuclopentixol no tiene ningún potencial mutágeno o cancerígeno. En un estudio de oncogenicidad en ratas se usaron 30 mg/kg/día por dos años (dosis alta), dio lugar a ligeros aumentos estadísticos de la incidencia de adenocarcinomas mamarios, adenomas de células de islotes pancreáticos, carcinomas en las hembras y carcinomas de parafoliculares del tiroides. El ligero aumento en la incidencia de estos tumores es un hallazgo común de los antagonistas D2, que aumentan la secreción de prolactina cuando se administra a las ratas. Las diferencias fisiológicas entre ratas y seres humanos con respecto a la prolactina, no hacen claro el significado clínico de estos hallazgos, pero se acepta que no predicen un riesgo oncogénico en los pacientes.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Adultos

La dosis diaria debe ajustarse en forma individual según la condición. En general, dosis más pequeñas debe utilizarse en un principio, aumentándose hacia un nivel de eficacia óptimo lo más rápidamente posible basándose en la respuesta terapéutica.

En general 10-50 mg/día. En casos moderados a graves se inicia con 20 mg/día aumentando, si es necesario 10-20 mg cada 2-3 días hasta llegar a 75 mg o más por día.

Esquizofrenia crónica y otras psicosis crónicas
Dosis de mantenimiento de 20-40 mg/día.

Agitación en pacientes oligofrénicos
6-20 mg/día, si es necesario aumentar, a 25-40 mg/día.

Agitación y confusión en pacientes seniles: 2-6 mg/día (administración preferentemente en las últimas horas del día) Si es necesario, aumentar a 10-20 mg/día.

Ver precauciones generales.

Vía de administración: Oral.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas
Somnolencia, coma, trastornos del movimiento, convulsiones, shock, hipertermia/hipotermia.

Se han sido reportado cambios en el ECG, prolongación del intervalo QT, Torsada de Pointes, paro cardiaco y arritmias ventriculares, con sobredosis de zuclopentixol, sobre todo si está acompañado de la ingesta de medicamentos conocidos por afectar el corazón.

La más alta dosis administrada por vía oral de zuclopentixol en ensayos clínicos, fue de 450 mg diarios.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y de apoyo. Se deben instituir medidas de apoyo a los sistemas respiratorio y cardiovascular. La epinefrina (adrenalina) no debería utilizarse ya



Lundbeck México, S.A. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35



que podría bajar aún más la presión arterial. Las convulsiones pueden ser tratadas con diazepam y las alteraciones del movimiento con biperiden.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco etiquetado con 20 tabletas de 25 mg. Contiene un desecante no ingerible, integrado en la tapa del frasco e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C. Consérvese el frasco bien cerrado.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico. (Logo mujer embarazada)

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y SafetyLuMexico@lundbeck.com.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

No se use en menores de 18 años

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en Dinamarca por:

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9,

2500 Valby, Dinamarca.

Importado y Distribuido por:

Lundbeck México S.A. de C.V.

Av. Gustavo Baz No. 109-113 Puerta 26

Col. San Pedro Barrientos,

C.P. 54010, Tlalnepanitla, México,
México.

Representante Legal:

Lundbeck México, S.A de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre

Manacar, Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920,

Benito Juárez, Ciudad de México,

México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA:

Reg. No. 417M96 SSA IV

IPP No.



COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN
SANITARIA

UNIVERIX

CD. César Antonio Limón Gómez
Dictaminador Médico de Medicamentos

Fecha 24 ABR 2020

Firma

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

CLOPIXOL® ACUPHASE

Zuclopentixol
Solución
50 mg/mL
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Clopixol® Acuphase

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Zuclopentixol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Solución

Cada ampolleta contiene:

Acetato de zuclopentixol50 mg

Vehículo cbp.....1 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Antipsicótico

Tratamiento inicial de las psicosis agudas, incluyendo manía y exacerbación de psicosis crónicas.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico

Neurolépticos (antipsicóticos)

Código ATC: N 05 AF 05

Mecanismo de acción

El zuclopentixol es un neuroléptico del grupo de los tioxantenos.

El efecto antipsicótico de los neurolépticos se relaciona con su efecto bloqueador de los receptores de dopamina, pero es posible que también contribuya el bloqueo de los receptores de 5-HT (5-hidroxitriptamina). El zuclopentixol tiene gran afinidad *in vitro* por los receptores de



LJO

dopamina, tanto D₁ como D₂, por los receptores adrenérgicos α_1 y por los receptores 5-HT₂, pero ninguna afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos. Tiene una débil afinidad por los receptores de histamina (H₁) y no tiene actividad bloqueadora de los receptores adrenérgicos α_2 .

In vivo la afinidad por los sitios de unión D₂ domina sobre la afinidad por los receptores D₁. El zuclopentixol ha demostrado ser un neuroléptico potente en todos los estudios de comportamiento para la actividad neuroléptica (bloqueo de los receptores de dopamina). La correlación se encuentra en los modelos de prueba *in vivo*, en la afinidad por los sitios de unión dopamina D₂ *in vitro* y en el promedio diario de las dosis antipsicóticas orales.

Al igual que la mayoría de los neurolépticos, el zuclopentixol incrementa los niveles séricos de prolactina.

Los estudios farmacológicos han demostrado un pronunciado efecto a las 4 horas después de la administración parenteral de Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) en vehículo oleoso. De alguna manera se registraron efectos más marcados en el periodo de uno a tres días después de la inyección. Durante los siguientes días el efecto declinó rápidamente

Eficacia y seguridad clínica

El uso clínico de Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) está diseñado para el tratamiento inicial de las psicosis agudas, de la manía y la exacerbación de psicosis crónicas.

Una sola inyección de Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) asegura una disminución pronunciada y rápida de los síntomas psicóticos. La duración de acción es de 2 a 3 días y usualmente son suficientes solo una o dos inyecciones antes de que el tratamiento pueda ser modificado a la vía oral o a la formulación de depósito.

Además de causar una significativa disminución o eliminación completa de los síntomas principales de la esquizofrenia, tales como alucinaciones, delirios y alteraciones del pensamiento, zuclopentixol también ejerce un marcado efecto sobre los síntomas asociados, tales como hostilidad, sospecha, agitación y agresividad.

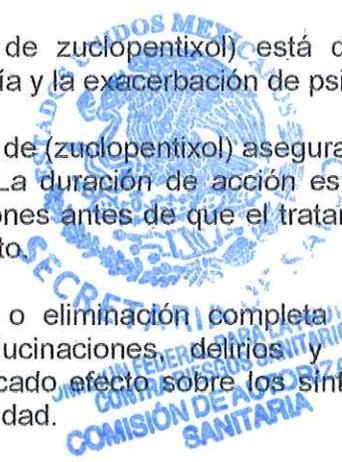
Zuclopentixol induce sedación transitoria dosis-dependiente. Sin embargo, dicha sedación inicial es usualmente ventajosa en las fases agudas de las psicosis, debido a que calma al paciente en el periodo previo al establecimiento del efecto antipsicótico. La sedación inespecífica se presenta rápidamente después de la inyección y es significativa después de 2 horas, alcanzando su máximo en aproximadamente 8 horas, después de lo cual disminuye sustancialmente y permanece débil a pesar de la inyección repetida.

Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) es particularmente útil en el tratamiento de pacientes que presentan agitación, inquietud, hostilidad o agresividad.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El zuclopentixol es convertido mediante esterificación con ácido acético zuclopentixol en una forma más lipofílica, acetato de zuclopentixol. Cuando es disuelto en un medio oleoso e inyectado



UNIVERIX

MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico

Fecha 24 ABR 2020 Firma 

60

por vía intramuscular, el éster se difunde lentamente desde el medio oleoso hacia el espacio hídrico corporal, donde se hidroliza rápidamente liberando el principio activo zuclopentixol.

Después de la administración intramuscular se alcanzan concentraciones séricas máximas en un período de 24 a 48 horas (promedio de 36 horas). El promedio de la vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 32 horas (reflejando su liberación desde la formulación de depósito).

Distribución

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

Biotransformación

El metabolismo del zuclopentixol se produce a lo largo de tres rutas principales: sulfo-oxidación, N-desalquilación de cadena lateral y conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos carecen de actividad psicofarmacológica. El zuclopentixol domina sobre sus metabolitos en el cerebro y otros tejidos.

Eliminación

La vida media de eliminación ($T_{1/2}$)_p de zuclopentixol es de aproximadamente 20 horas y su aclaramiento sistémico medio (Cl_s) es aproximadamente de 0.86 l/min.

El zuclopentixol se excreta principalmente en las heces pero también, en cierto grado en la orina (aproximadamente 10%). Solo alrededor del 0.1% de la dosis se excreta sin cambios en la orina, lo que significa que la carga para los riñones es insignificante.

En madres lactantes, zuclopentixol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. En la fase estable, la relación media (antes de la siguiente dosis) de la concentración láctea / sérica en mujeres tratadas por vía oral o con decanoato, fue de 0.29 aproximadamente.

Linealidad

La cinética es lineal. El nivel sérico máximo de zuclopentixol, correspondiente a una dosis de 100 mg de acetato de zuclopentixol es de 102 nmol/l (41 ng/ml). Tres días después de la inyección, el nivel sérico es de aproximadamente un tercio del máximo, es decir, 35 nmol/l (14 ng/ml).

Pacientes ancianos

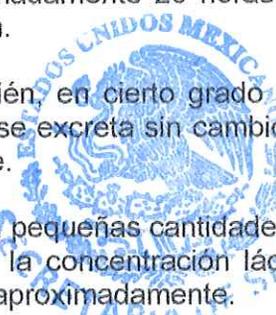
Los parámetros farmacocinéticos son claramente independientes de la edad de los pacientes.

Función renal disminuida

En base en las características de eliminación previamente mencionadas, es razonable suponer que la función renal disminuida probablemente no influya en forma significativa en los niveles séricos del fármaco original.

Función hepática disminuida

No se dispone de datos.



UNI^{VER}ERIX
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
Fecha 24 ABR 2020 Firma 

USD

Polimorfismo

Una investigación *in vivo* ha mostrado que alguna parte de las vías metabólicas, está sujeta al polimorfismo genético de la oxidación de la esparteína/debrisoquina (CYP2D6).

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y tioxantenos o cualquiera de los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, administración concomitante en pacientes con intoxicación aguda por alcohol, barbitúricos y opiáceos, colapso circulatorio, depresión del SNC, discrasias sanguíneas o depresión medular, feocromocitoma, porfiria y glaucoma, **UNP** **de ERITR** urinaria en pacientes uretroprostáticos, insuficiencia hepática y/o renal.

7. PRECAUCIONES GENERALES

La posibilidad de desarrollo de síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez muscular, conciencia fluctuante, disautonomía) existe con cualquier neuroléptico. El riesgo es posiblemente mayor con los agentes más potentes. Los pacientes con preexistencia de síndrome cerebral orgánico, discapacidad intelectual y abuso de opiáceos y alcohol, están sobre-representados entre los casos mortales.

Tratamiento: Suspensión del neuroléptico. Tratamiento sintomático y uso de medidas generales de soporte. El empleo de dantroleno y bromocriptina pueden ser útiles.

Los síntomas pueden persistir durante más de una semana después de la suspensión de neurolépticos orales y un poco más de tiempo cuando se asocian con las formulaciones de depósito de los fármacos.

Al igual que otros neurolépticos, Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) debe utilizarse con precaución en pacientes con síndrome cerebral orgánico, convulsiones y enfermedad hepática avanzada.

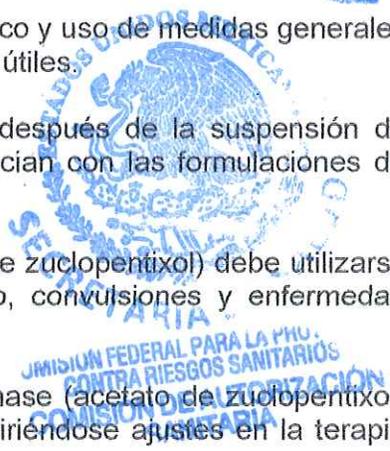
Como se ha descrito para otros psicotrópicos, Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) puede modificar la respuesta a la insulina y a la glucosa, requiriéndose ajustes en la terapia antidiabética.

Al igual que otros fármacos pertenecientes a la clase terapéutica de los antipsicóticos, Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) puede causar prolongación del intervalo QT. Los intervalos QT persistentemente prolongados puede aumentar el riesgo de arritmias malignas. Por lo tanto, Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) debe usarse con precaución en individuos susceptibles (con hipokalemia, hipomagnesiemia o predisposición genética) y en pacientes con antecedentes de trastornos cardiovasculares tales como prolongación del intervalo QT, bradicardia significativa (<50 latidos por minuto), infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmia cardíaca. Debe evitarse el tratamiento concomitante con otros antipsicóticos (ver sección 10).

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo

MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico

Fecha 24 ABR 2020 Firma 



Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

adquiridos para TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) y adoptar las medidas preventivas.

Niños y adolescentes (menores de 18 años): No se recomienda su uso, debido a la falta de experiencia clínica.
Personas mayores

Accidente cerebrovascular

Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, en pacientes con demencia que han sido tratados con algunos antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo responsable de este aumento del riesgo. No se puede excluir un incremento del riesgo con otros antipsicóticos ni en otros grupos de pacientes. Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para eventos cerebrovasculares.

Aumento de la Mortalidad en Personas Mayores con Demencia

Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que las personas mayores con demencia tratadas con antipsicóticos, tienen un pequeño incremento en el riesgo de muerte en comparación con las que no reciben tratamiento. No hay datos suficientes para estimar con precisión la magnitud del riesgo y se desconoce la causa de este incremento de riesgo.

Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) no está autorizado para el tratamiento de los trastornos de conducta asociados a la demencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) es un fármaco sedante. Se puede esperar que los pacientes a quienes se le prescriba medicación psicotrópica, tengan cierta alteración de la atención y concentración generales y se les debe advertir sobre su capacidad para conducir u operar maquinaria.

Incompatibilidades

Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) sólo puede mezclarse con Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol), el cual también está disuelto en triglicéridos de cadena media.

Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) no debe mezclarse con formulaciones de depósito que contengan aceite de sésamo como vehículo, debido a que esto daría lugar a cambios definitivos en las propiedades farmacocinéticas de los preparados involucrados.

Lista de excipientes: Triglicéridos de cadena media.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) no debe administrarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado para la paciente supere el riesgo teórico para el feto.



CTD

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo Clopixol® Acuphase, acetato de zuclopentixol) durante el tercer trimestre del embarazo, corren el riesgo de sufrir reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración después del parto. Han existido informes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno alimentario. En consecuencia, los recién nacidos deben ser cuidadosamente monitoreados.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Debido a que el zuclopentixol se encuentra en la leche materna en concentraciones bajas, no es probable que afecte al lactante cuando se usan dosis terapéuticas. La dosis ingerida por el lactante es inferior al 1% de la dosis materna relacionada con el peso (en mg/kg). Si se considera clínicamente importante la lactancia se puede continuar durante la terapia con Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol), pero se recomienda la observación del lactante, particularmente en las primeras cuatro semanas después del parto.

Fertilidad

Se han reportado eventos adversos tales como hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea, disfunción eréctil y falla de la eyaculación en humanos (ver sección 9). Estos eventos pueden tener un impacto negativo en la función sexual femenina o masculina y sobre la fertilidad.

Si ocurre hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea o disfunciones sexuales de importancia clínica, debe considerarse la reducción de la dosis (si es posible) o la interrupción del tratamiento. Los efectos son reversibles tras la interrupción.

La administración de zuclopentixol a ratas machos y hembras se asoció con un ligero retraso en el apareamiento. En un experimento en el que se administró zuclopentixol a través de la dieta, se observó un deterioro en el desempeño del apareamiento y una tasa de concepción reducida.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La mayoría de los efectos indeseables son dosis-dependientes. La frecuencia y gravedad son más evidentes en la fase temprana del tratamiento y disminuyen con la terapia continua.

Pueden ocurrir reacciones extrapiramidales, especialmente durante los primeros días después de la inyección y en la fase temprana del tratamiento. Estos efectos secundarios pueden controlarse satisfactoriamente en la mayoría de los casos mediante la reducción de la dosis y/o el uso de fármacos antiparkinsonianos. No se recomienda el uso profiláctico rutinario de fármacos antiparkinsonianos. Los agentes antiparkinsonianos no alivian la discinesia tardía y pueden agravarla. Se recomienda la reducción de la dosis o, si es posible, la interrupción del tratamiento con zuclopentixol. En la acatisia persistente puede ser útil una benzodiacepina o el propranolol.

Las frecuencias han sido tomadas de la literatura y de los reportes espontáneos. Las frecuencias se definen como:



UNI  **ERIX**
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
Fecha 24 ABR 2020 Firma 

Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), o desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema hematopoyético y del sistema linfático	Rara	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
Trastornos endocrinos	Rara	Hiperprolactinemia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Común	Incremento del apetito, incremento de peso.
	Poco común	Hiporexia, pérdida de peso.
	Rara	Hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia.
Alteraciones psiquiátricas	Común	Insomnio, depresión, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, agitación, disminución de la libido.
	Poco común	Apatía, pesadillas, incremento de la libido, estado confusional.
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Somnolencia, acatisia, hiperquinesia, hipoquinesia.
	Común	Temblores, distonía, hipertonía, vértigo, cefalea, parestesias, trastornos de atención, amnesia, marcha anormal.
	Poco común a rara	Discinesia tardía, hiperreflexia, discinesia, parkinsonismo, síncope, ataxia, trastorno del habla, hipotonía, convulsión, migraña.
	Muy rara	Síndrome neuroléptico maligno.
Trastornos oculares	Común	Trastorno de la acomodación, visión anormal.
	Poco común	Crisis oculogiras, midriasis.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Hiperacusia, tinnitus.
Trastornos cardíacos	Común	Taquicardia, palpitaciones.
	Rara	Prolongación del Intervalo QT (ECG).
Trastornos vasculares	Poco común	Hipotensión, bochornos.
	Muy rara	Tromboembolismo venoso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Congestión nasal, disnea.
Desórdenes gastrointestinales	Muy común	Xerostomía.
	Común	Sialorrea, constipación, vómitos, dispepsia, diarrea.
	Poco común	Dolor abdominal, náusea, flatulencia.
Trastornos hepato-biliares	Poco común	Pruebas de función hepática alteradas.
	Muy rara	Colestasis, ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Hiperhidrosis, prurito.
	Poco común	Erupción cutánea, reacción de fotosensibilidad, trastornos de pigmentación, seborrea, dermatitis, púrpura.



LSD

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia.
	Poco común	Rigidez muscular, trismo, tortícolis.
Trastornos renales y urinarios	Común	Trastorno miccional, retención urinaria, poliuria.
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales.	Desconocida	Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 8)
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Poco común	Trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, disfunción orgásmica femenina, sequedad vulvovaginal.
	Rara	Ginecomastia, galactorrea, amenorrea, priapismo.
Alteraciones generales y afección en el sitio de administración	Común	Astenia, fatiga, malestar general, dolor.
	Poco común	Sed, reacción en el sitio de inyección, hipotermia, fiebre.

Al igual que con otros fármacos pertenecientes a la clase de los antipsicóticos, como Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) (ver la sección 7) se han reportado casos raros de prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, Torsade de Pointes y muerte súbita inexplicada.

La interrupción abrupta de Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Los síntomas más comunes son náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, rinorrea, sudoración, mialgias, parestesias, insomnio, inquietud, ansiedad y agitación. Los pacientes también pueden experimentar vértigo, sensaciones alternantes de calor y frío, y temblor. Los síntomas generalmente comienzan entre los días 1 a 4 del retiro del fármaco y disminuyen entre los días 7 a 14.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

La notificación de la sospecha de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite seguir controlando el equilibrio de la relación de riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de reporte farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y SafetyLuMexico@lundbeck.com

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) puede incrementar el efecto sedante de los barbitúricos y los efectos de los barbitúricos y de otros depresores del SNC.

Los neurolépticos pueden aumentar o reducir el efecto de los fármacos antihipertensivos; se reduce el efecto antihipertensivo de la guanetidina y de compuestos con acción similar.

El uso concomitante de neurolépticos y litio aumenta el riesgo de neurotoxicidad.

Los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos inhiben mutuamente su metabolismo.



Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol) puede reducir el efecto de la levodopa y el efecto de los fármacos adrenérgicos.

El uso concomitante de metoclopramida y piperazina aumenta el riesgo de trastorno extrapiramidal.

Debido a que el zuclopentixol es parcialmente metabolizado por el CYP2D6, el uso concomitante de fármacos que inhiben esta enzima puede conducir a una disminución del aclaramiento del zuclopentixol.

Los aumentos en el intervalo QT relacionados con el tratamiento antipsicótico pueden exacerbarse por la coadministración de otros fármacos que se sabe que aumentan significativamente el intervalo QT. Debe evitarse la coadministración de estos fármacos. Las clases relevantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (por ejemplo quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- algunos macrólidos (por ejemplo eritromicina)
- algunos antihistamínicos (por ejemplo terfenadina, astemizol)
- algunos antibióticos de las quinolonas (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros fármacos que en lo particular se sabe que aumentan significativamente el intervalo QT (por ejemplo, cisaprida, litio).

También deben utilizarse con precaución los fármacos que se sabe que causan alteraciones electrolíticas tales como los diuréticos tiazídicos (hipokalemia) y los fármacos que aumentan la concentración plasmática de acetato de zuclopentixol, ya que pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias malignas (ver sección 7).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han reportado alteraciones menores y transitorias en las pruebas de función hepática.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS, Y SOBRE LA FERTILIDAD

Toxicidad aguda

Zuclopentixol tiene baja toxicidad aguda.

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica no hubo hallazgos preocupantes por el uso crónico de zuclopentixol.

Toxicidad reproductiva

En un estudio de tres generaciones en ratas se observó un retraso en el apareamiento. Una vez realizado el apareamiento no hubo efecto sobre la fertilidad. En un experimento en el que se administró zuclopentixol a través de la dieta, se observó un deterioro en el desempeño del apareamiento y una tasa de concepción reducida.



50

Los estudios de reproducción animal no han mostrado evidencia de efectos embriotóxicos ni teratogénicos.

En un estudio peri/postnatal en ratas, las dosis de 5 y 15 mg/kg/día resultaron en un aumento de mortinatos, una menor supervivencia de las crías y un retraso en el desarrollo de las mismas. El significado clínico de estos hallazgos no está claro y es posible que el efecto sobre las crías haya sido debido al rechazo materno con dosis de zuclopentixol que producen toxicidad materna.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Zuclopentixol no tiene potencial mutagénico ni carcinogénico. En un estudio de oncogenicidad en ratas, la dosis de 30 mg/kg/día administrada durante dos años (dosis máxima) resultó en un ligero incremento estadísticamente no significativo en la incidencia de adenocarcinomas mamarios, adenomas de células de los islotes pancreáticos, carcinomas en las hembras y carcinomas parafoliculares de tiroides. El ligero aumento en la incidencia de estos tumores es un hallazgo común para los antagonistas de los receptores D₂, que aumentan la secreción de prolactina cuando se administran a ratas. Las diferencias fisiológicas entre las ratas y los humanos con respecto a la prolactina, hacen que el significado clínico de estos hallazgos no sea claro, pero se acepta que no predice un riesgo oncogénico en los pacientes.

Toxicidad local

Se ha observado lesión muscular local después de la inyección de soluciones acuosas de neurolépticos, incluyendo zuclopentixol. El daño muscular muestra un grado mucho mayor después de la inyección de solución acuosa de neurolépticos, que después de las soluciones oleosas de acetato de zuclopentixol y decanoato de zuclopentixol.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

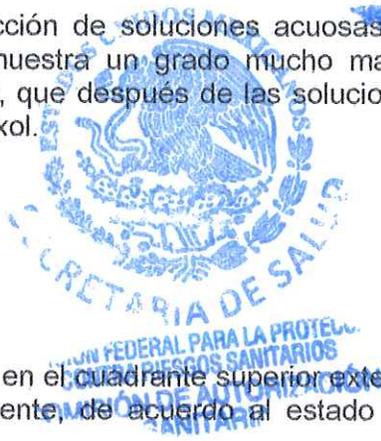
Dosis

Adultos:

Clopixol® Acuphase se administra por inyección intramuscular en el cuadrante superior externo de la región glútea. La dosis debe ser ajustada individualmente, de acuerdo al estado del paciente.

El rango de dosis debe estar entre 50 a 150 mg (1-3 mL) por vía intramuscular, repetida si es necesario, preferentemente con un intervalo de 2 a 3 días. En algunos pacientes puede ser necesaria una inyección adicional a las 24 o 48 horas después de la inyección inicial.

En la terapia de mantenimiento, el tratamiento con Clopixol® tabletas o Clopixol® Depot por vía intramuscular, deberá continuarse en base a las siguientes directrices:



UNIVERIX
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
Fecha 24 ABR 2020 Firma 

1) **Cambio a Clopixol® tabletas o gotas:**

Dos a tres días después de la última dosis de Clopixol® Acuphase, la dosis de los pacientes que han sido tratados con 50-100 mg debe de ser disminuida a 25 mg al día. Si es necesario, la dosis puede ser incrementada después de cada 2 a 3 días, hasta alcanzar una dosis de 75 mg al día.

2) **Cambio a Clopixol® Depot.**

Concomitantemente con la última inyección de Clopixol® Acuphase (50-100 mg), debe administrarse Clopixol® Depot (200-400 mg (1-2 mL) cada dos o cuatro semanas. Pueden ser necesarias dosis más altas o intervalos más cortos.

Clopixol® Acuphase y Clopixol® Depot pueden ser mezclados en la misma jeringa y administrados en una sola inyección.

Las dosis subsiguientes de Clopixol® Depot y los intervalos entre las inyecciones, deben ser ajustados de acuerdo a la respuesta de los pacientes.

Vía de administración: Intramuscular.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Debido a la forma de administración, es improbable que se produzcan síntomas de sobredosis.

Síntomas

Somnolencia, coma, trastornos del movimiento, convulsiones, choque, hipertermia/hipotermia

Se han reportado cambios en el ECG, prolongación del segmento QT, Torsade de Pointes, paro cardíaco y arritmias ventriculares cuando se administra una sobredosis junto con drogas que se sabe afectan al corazón.

Tratamiento

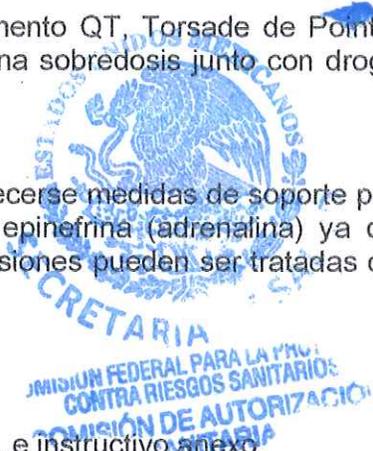
El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Deben establecerse medidas de soporte para los sistemas respiratorio y cardiovascular. No se debe usar epinefrina (adrenalina) ya que puede producir una reducción de la presión arterial. Las convulsiones pueden ser tratadas con diazepam y los trastornos del movimiento con biperideno.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 2 ampolletas etiquetadas con 50 mg en 1 mL e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C. Protéjase de la Luz. Consérvese la caja bien cerrada.



UNI  **ERIX**
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
24 ABR 2020
Fecha _____ Firma 

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

UFD

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico. (Logo mujer embarazada)

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimento. No se administre si el cierre ha sido violado.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y SafetyLuMexico@lundbeck.com.

No se use en menores de 18 años.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en Dinamarca por:

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9,

2500 Valby, Dinamarca.

Importado y Distribuido por:

Lundbeck México, S.A. de C.V.

Av. Gustavo Baz No. 109-113 Puerta 26

Col. San Pedro Barrientos,

C.P. 54010, Tlalnepantla, México, México.

Representante Legal:

Lundbeck México, S.A. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre de Manacar,

Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920,

Benito Juárez, Ciudad de México,

México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 414M96 SSA IV.

IPP No.:





Información para Prescribir Amplia

CLOPIXOL® DEPOT

Zuclopentixol

**Solución
200 mg/mL
Inyectable**

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Clopixol® Depot

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Zuclopentixol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Solución

Cada ampolleta contiene:

Decanoato de zuclopentixol.....200 mg

Vehículo cbp..... 1 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Antipsicótico

Tratamiento de la esquizofrenia aguda y crónica, así como de otras psicosis, especialmente con síntomas tales como alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento, agitación, inquietud, hostilidad y agresividad.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico

Neurolépticos (antipsicóticos)

Código ATC: N 05 AF 05

Mecanismo de acción

El zuclopentixol es un neuroléptico del grupo de los tioxantenos.

El efecto antipsicótico de los neurolépticos se relaciona con su efecto bloqueador de los receptores de dopamina, pero es posible que también contribuya el bloqueo de los receptores de 5-HT (5-hidroxitriptamina). El zuclopentixol tiene gran afinidad *in vitro* por los receptores de dopamina, tanto D₁ como D₂, por los receptores adrenérgicos α₁ y por los receptores 5-HT₂, pero ninguna afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos. Tiene una débil afinidad por

UNIVERIX
IBT. Christian Jiménez Díaz
Dictaminador Químico de Medicamentos
Fecha 24 ABR 2020 Firma [Signature]

UNIVERIX
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
Fecha 24 ABR 2020 Firma [Signature]



Lundbeck México, S.A. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35



los receptores de histamina (H₁) y no tiene actividad bloqueadora de los receptores adrenérgicos α₂.

In vivo la afinidad por los sitios de unión D₂ domina sobre su afinidad por los receptores D₁. El zuclopentixol ha demostrado ser un neuroléptico potente en todos los estudios de comportamiento para la actividad neuroléptica (bloqueo de los receptores de dopamina. La correlación se encuentra en los modelos de prueba *in vivo*, en la afinidad por los sitios de unión de dopamina D₂ *in vitro* y en el promedio diario de las dosis antipsicóticas orales.

Al igual que la mayoría de los neurolépticos, el zuclopentixol incrementa los niveles séricos de prolactina.

Los estudios farmacológicos han demostrado claramente que Clopixol® (decanoato de zuclopentixol) en vehículo oleoso, posee un efecto neuroléptico prolongado y que la cantidad necesaria para mantener un efecto dado durante un periodo prolongado considerablemente menor con la preparación depot que la requerida con la administración diaria de zuclopentixol por vía oral. En términos de uso clínico, los hallazgos de los estudios farmacológicos pueden indicar que un efecto neuroléptico prolongado sin causar sedación excesiva evidente, puede obtenerse con el preparado depot. Además, puede esperarse que el riesgo de interferencia con anestésicos sea bajo.

Eficacia y seguridad clínica

El uso clínico de Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) está diseñado para la terapia de mantenimiento de pacientes psicóticos crónicos. También se han obtenido resultados positivos en el manejo de la hiperactividad y la agresividad, en pacientes con discapacidad mental.

El decanoato de zuclopentixol induce sedación transitoria dosis - dependiente. Sin embargo, si el tratamiento inicial con la formulación oral de Clopixol (zuclopentixol) o con la formulación intramuscular de Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol), es modificado a tratamiento de mantenimiento con Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol), la sedación no será problema. La tolerancia al efecto sedante inespecífico se desarrolla rápidamente.

Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) es particularmente útil en el tratamiento de pacientes que presentan agitación, inquietud, hostilidad o agresividad.

Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) facilita la continuidad del tratamiento, especialmente en aquellos pacientes cuyo apego al tratamiento oral prescrito no es confiable. Por lo tanto, Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) previene las recurrencias recaídas debidas al incumplimiento de la medicación oral.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El zuclopentixol es convertido mediante esterificación con ácido decanoico, (ácido cáprico) en decanoato de zuclopentixol, un compuesto altamente lipofílico. Cuando es disuelto en un medio oleoso e inyectado por vía intramuscular, el éster se difunde lentamente desde el medio oleoso

UNIVERBIX
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
Fecha 24 ABR 2020 Firma

Lundbeck México, S.A. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35



hacia el espacio hídrico corporal, donde se hidroliza rápidamente liberando el principio activo zuclopentixol.

Después de la administración intramuscular se alcanzan concentraciones séricas máximas en un período de 3 a 7 días. Con una vida media estimada de 3 semanas (reflejando su liberación desde la formulación de depósito), se obtendrán niveles estables después de la administración repetida durante 3 meses.

Distribución

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

Biotransformación

El metabolismo del zuclopentixol se produce a lo largo de tres rutas principales: sulfo-oxidación, N-desalquilación de cadena lateral y conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos carecen de actividad psicofarmacológica. El zuclopentixol domina sobre sus metabolitos en el cerebro y otros tejidos.

Eliminación

La vida media de eliminación ($T_{1/2}$)_B de zuclopentixol es de aproximadamente 20 horas y su aclaramiento sistémico medio (Cl_s) es aproximadamente de 0.86 l/min.

El zuclopentixol se excreta principalmente en las heces pero también, en cierto grado en la orina (aproximadamente 10%). Solo alrededor del 0.1% de la dosis se excreta sin cambios en la orina, lo que significa que la carga para los riñones es insignificante.

En madres lactantes, zuclopentixol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. En la fase estable, la relación media de la concentración láctea / sérica pre-dosis en mujeres tratadas por vía oral o con decanoato, fue de 0.29 aproximadamente.

Linealidad

La cinética es lineal. Una vez obtenidos niveles estables, el valor sérico medio de zuclopentixol (previo a las siguientes dosis), correspondiente a una dosis de 200 mg de decanoato de zuclopentixol cada 2 semanas, es de aproximadamente 10 ng/ml (25 nmol/l).

Pacientes ancianos

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

Función renal disminuida

En base a las características de eliminación previamente mencionadas, es razonable suponer que la función renal disminuida probablemente no influya en forma significativa en los niveles séricos del fármaco original.

Función hepática disminuida

No se dispone de datos.





Polimorfismo

Una investigación *in vivo* ha mostrado que alguna parte de las vías metabólicas, están sujetas al polimorfismo genético de la oxidación de la esparteína/debrisoquina (CYP2D6). CTD

Relación de farmacocinética/farmacodinamia

Como guía para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia de intensidad baja a moderada, se sugiere una concentración sérica (plasma) (plasmática) previa a la administración de la siguiente dosis, de 2.8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) y una fluctuación máx./min. menor a 2.5.

Desde el punto de vista farmacocinético, una dosis de 200 mg/2 semanas o 400 mg/4 semanas de decanoato de zuclopentixol, es equivalente a una dosis oral diaria de 25 mg de zuclopentixol.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y tioxantenos o cualquiera de los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, administración concomitante en pacientes con intoxicación aguda por alcohol, barbitúricos y opiáceos, colapso circulatorio, depresión del SNC, discrasias sanguíneas o depresión medular, feocromocitoma, porfiria, glaucoma, riesgo de retención urinaria en pacientes uretrostáticos, insuficiencia hepática y/o renal.

7. PRECAUCIONES GENERALES

La posibilidad de desarrollo de síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez muscular, conciencia fluctuante, disautonomía) existe con cualquier neuroléptico. El riesgo es posiblemente mayor con los agentes más potentes. Los pacientes con preexistencia de síndrome cerebral orgánico, discapacidad intelectual y abuso de opiáceos o alcohol, están sobre-representados entre los casos mortales.

Tratamiento: Suspensión del neuroléptico. Tratamiento sintomático y uso de medidas generales de soporte. El empleo de Dantroleno y bromocriptina pueden ser útiles.

Los síntomas pueden persistir durante más de una semana después de la suspensión de los neurolépticos orales y un poco más de tiempo cuando se asocian con las formulaciones de depósito de los fármacos.

Al igual que otros neurolépticos, Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) debe utilizarse con precaución en pacientes con síndrome cerebral orgánico, convulsiones y enfermedad hepática avanzada.

Como se ha descrito para otros psicotrópicos, Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) puede modificar la respuesta a la insulina y a la glucosa requiriéndose ajustes en la terapia antidiabética.



Lundbeck México, S.A. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35



CTD

Los pacientes con terapia a largo plazo, particularmente los que reciben dosis altas, deben ser monitoreados cuidadosamente y evaluados periódicamente para valorar la posible reducción de la dosis de mantenimiento.

Al igual que otros fármacos pertenecientes a la clase terapéutica de los antipsicóticos, Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) puede causar prolongación del intervalo QT. Los intervalos QT persistentemente prolongados pueden aumentar el riesgo de arritmias malignas. Por lo tanto, Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) debe usarse con precaución en individuos susceptibles (con hipokalemia, hipomagnesemia o predisposición genética) y en pacientes con antecedentes de trastornos cardiovasculares tales como prolongación del intervalo QT, bradicardia significativa (<50 latidos por minuto), infarto agudo al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmia cardíaca. Debe evitarse el tratamiento concomitante con otros antipsicóticos (ver sección 10).

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos para TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) y adoptar las medidas preventivas.

Se ha reportado leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con los antipsicóticos, incluyendo Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol). Los antipsicóticos de depósito de acción prolongada deben utilizarse con precaución cuando se combinen con otros medicamentos con posible efecto mielosupresor, ya que no pueden ser eliminados rápidamente del organismo en condiciones que así lo requirieran.

Personas mayores

Accidentes cerebrovasculares

Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, en pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo responsable de este aumento del riesgo. No se puede excluir incremento del riesgo con otros antipsicóticos ni en otros grupos de pacientes. Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para eventos cerebrovasculares.

Aumento de la Mortalidad en Personas Mayores con Demencia

Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que las personas mayores con demencia, tratadas con antipsicóticos, tienen un pequeño incremento en el riesgo de muerte en comparación con las que no reciben tratamiento. No hay datos suficientes para estimar con precisión la magnitud del riesgo y se desconoce la causa de este incremento de riesgo.

Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) no está autorizado para el tratamiento de los trastornos de conducta asociados a la demencia.

UNIVERIX
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
Fecha 24 ABR 2020 Firma

Lundbeck México, S.A. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 38



Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

CTD

Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) es un fármaco sedante. Se puede esperar que los pacientes a quienes se le prescriba medicación psicotrópica, tengan cierta alteración de la atención general y concentración y se les debe advertir sobre su capacidad para conducir u operar maquinaria.

Incompatibilidades

Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) sólo puede mezclarse con Clopixol® Acuphase (acetato de zuclopentixol), el cual también está disuelto en triglicéridos de cadena media.

Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) no debe mezclarse con formulaciones de depósito que contengan aceite de sésamo como vehículo, debido a que esto daría lugar a cambios definitivos en las propiedades farmacocinéticas de los preparados involucrados.

Lista de excipientes: Triglicéridos de cadena media.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Clopixol® Depot (decanoato de 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 expuestos a antipsicóticos (incluyendo Clopixol® Depot, decanoato de zuclopentixol) durante el tercer trimestre del embarazo, corren el riesgo de sufrir reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración después del parto. Han existido informes de agitación, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno alimentario. En consecuencia, los recién nacidos deben ser cuidadosamente vigilados.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
Fecha 24 ABR 2020 Firma

Lactancia

Debido a que el zuclopentixol se encuentra en la leche materna en concentraciones bajas, no es probable que afecte al lactante cuando se usan dosis terapéuticas. La dosis ingerida por el lactante es inferior al 1% de la dosis materna relacionada al peso (en mg/kg). Si se considera clínicamente importante, la lactancia se puede continuar durante la terapia con Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol), pero se recomienda la observación del lactante, particularmente en las primeras cuatro semanas después del parto.

Fertilidad

Se han reportado eventos adversos tales como hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea, disfunción eréctil y falla de la eyaculación en humanos (ver sección 9). Estos eventos pueden tener un impacto negativo en la función sexual femenina o masculina y sobre la fertilidad.



99

Si ocurre hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea o disfunciones sexuales de importancia clínica, debe considerarse la reducción de la dosis (si es posible) o la interrupción del tratamiento. Los efectos son reversibles tras la interrupción.

La administración de zuclopentixol a ratas machos y hembras se asoció con un ligero retraso en el apareamiento. En un experimento en el que se administró zuclopentixol a través de la dieta, se observó un deterioro en el desempeño del apareamiento, y una tasa de concepción reducida.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.



Dr. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico

Fecha 24 ABR 2020 Firma 

La mayoría de los efectos indeseables son dosis-dependientes. La frecuencia y gravedad son más evidentes en la fase temprana del tratamiento y disminuyen con la terapia continua.

Pueden ocurrir reacciones extrapiramidales, especialmente durante los primeros días después de la inyección y en la fase temprana del tratamiento. Estos efectos secundarios pueden controlarse satisfactoriamente en la mayoría de los casos mediante la reducción de la dosis y/o el uso de fármacos antiparkinsonianos. No se recomienda el uso profiláctico rutinario de fármacos antiparkinsonianos. Los agentes antiparkinsonianos no alivian la discinesia tardía y pueden agravarla. Se recomienda la reducción de la dosis o, si es posible, la interrupción del tratamiento con zuclopentixol. En la acatisia persistente puede ser útil una benzodiacepina o el propranolol.

Las frecuencias han sido tomadas de la literatura y de los reportes espontáneos. Las frecuencias se definen como:

Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), o desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema hematopoyético y del sistema linfático	Rara	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
Trastornos endocrinos	Rara	Hiperprolactinemia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Común	Incremento del apetito , incremento de peso.
	Poco común	Hiporexia, pérdida de peso.
	Rara	Hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia.
Alteraciones psiquiátricas	Común	Insomnio, depresión, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, agitación, disminución de la libido.
	Poco común	Apatía, pesadillas, incremento de la libido, estado confusional.
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Somnolencia, acatisia, hiperquinesia, hipoquinesia.
	Común	Temblor, distonía, hipertonía, vértigo, cefalea,

Poli-fagia





CID



		parestesias, trastornos de la atención, amnesia, marcha anormal.
	Poco común	Discinesia tardía, hiperreflexia, discinesia, parkinsonismo, síncope, ataxia, trastorno del habla, hipotonía, convulsión, migraña.
	Muy rara	Síndrome neuroléptico maligno.
Trastornos oculares	Común	Trastorno de la acomodación, visión anormal.
	Poco común	Crisis oculogiras, midriasis
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Hiperacusia, tinnitus.
Trastornos cardiacos	Común	Taquicardia, palpitaciones.
	Rara	Prolongación del Intervalo QT (ECG).
Trastornos vasculares	Poco común	Hipotensión, bochornos.
	Muy rara	Tromboembolismo venoso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Congestión nasal, disnea.
Desórdenes gastrointestinales	Muy común	Xerostomia
	Común	Sialorrea, constipación, vómitos, dispepsia, diarrea.
	Poco común	Dolor abdominal, náuseas, flatulencia.
Trastornos hepato-biliares	Poco común	Pruebas de función hepática alteradas.
	Muy rara	Hepatitis colestática, ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Hiperhidrosis, prurito.
	Poco común	Erupción cutánea, reacción de fotosensibilidad, trastornos de pigmentación, seborrea, dermatitis, púrpura.
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia.
	Poco común	Rigidez muscular, trismo, tortícolis.
Trastornos renales y urinarios	Común	Trastorno miccional, retención urinaria, poliuria.
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales.	Desconocida	Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 8)
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Poco común	Trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, disfunción orgásmica femenina, sequedad vulvovaginal.
	Rara	Ginecomastia, galactorrea, amenorrea, priapismo.
Alteraciones generales y afección en el sitio de administración	Común	Astenia, fatiga, malestar general, dolor.
	Poco común	Sed, reacción en el sitio de inyección, hipotermia, fiebre.

Al igual que con otros fármacos pertenecientes a la clase de los antipsicóticos, con Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) (ver la sección 7) se han reportado casos raros de prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, Torsade de Pointes y muerte súbita inexplicada.



MC. Josefina Valadez García
 Dictaminador Médico
 24 ABR 2020

Fecha _____ Firma 



CD

La interrupción abrupta de Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Los síntomas más comunes son náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, rinorrea, sudoración, mialgias, parestesias, insomnio, inquietud, ansiedad y agitación. Los pacientes también pueden experimentar vértigo, sensaciones alternantes de calor y frío, y temblor. Los síntomas generalmente comienzan dentro de 1 a 4 días del retiro del fármaco y disminuyen dentro de 7 a 14 días.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

La notificación de la sospecha de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite seguir controlando el equilibrio de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de reporte farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y SafetyLuMexico@lundbeck.com.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) puede incrementar el efecto sedante del alcohol y los efectos de los barbitúricos y de otros depresores del SNC.

Los neurolépticos pueden aumentar o reducir el efecto de los fármacos antihipertensivos. Se reduce el efecto antihipertensivo de la guanetidina y de compuestos con acción similar. El uso concomitante de neurolépticos y litio aumenta el riesgo de neurotoxicidad.

Los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos inhiben mutuamente su metabolismo.

Clopixol® Depot (decanoato de zuclopentixol) puede reducir el efecto de la levodopa y el efecto de los fármacos adrenérgicos.

El uso concomitante de metoclopramida y piperazina aumenta el riesgo de trastorno extrapiramidal.

Debido a que el zuclopentixol es parcialmente metabolizado por el CYP2D6, el uso concomitante de fármacos que inhiben esta enzima puede conducir a una disminución del aclaramiento del zuclopentixol.

Los aumentos en el intervalo QT relacionados con el tratamiento antipsicótico pueden exacerbarse por la coadministración de otros fármacos que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT. Debe evitarse la coadministración de estos fármacos. Las clases relevantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (por ejemplo quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- algunos macrólidos (por ejemplo eritromicina)
- algunos antihistamínicos (por ejemplo terfenadina, astemizol)
- algunos antibióticos del grupo de quinolonas (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina)



UNIVERIX
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
Fecha 24 ABR 2020 Firma



CSO

La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros fármacos que en lo particular se sabe que aumentan significativamente el intervalo QT (por ejemplo, cisaprida, litio).

También deben utilizarse con precaución los fármacos que se sabe que causan alteraciones electrolíticas tales como los diuréticos tiazídicos (hipokalemia) y los fármacos que aumentan la concentración plasmática de decanoato de zuclopentixol, ya que pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias malignas (ver sección 7).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han reportado alteraciones menores y transitorias en las pruebas de función hepática.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS, Y SOBRE LA FERTILIDAD

Toxicidad aguda

Zuclopentixol tiene baja toxicidad aguda.

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica no hubo hallazgos preocupantes por el uso terapéutico de zuclopentixol.

Toxicidad reproductiva

En un estudio de tres generaciones en ratas se observó un retraso en el apareamiento. Una vez realizado el apareamiento no hubo efecto sobre la fertilidad. En un experimento en el que se administró zuclopentixol a través de la dieta, se observó un deterioro en el desempeño del apareamiento y una tasa de concepción reducida.

Los estudios de reproducción animal no han mostrado evidencia de efectos embriotóxicos ni teratogénicos. En un estudio peri/postnatal en ratas, las dosis de 5 y 15 mg/kg/día resultaron en un aumento de mortinatos, una menor supervivencia de las crías y un retraso en el desarrollo de las mismas. El significado clínico de estos hallazgos no está claro y es posible que el efecto sobre las crías haya sido debido al rechazo materno con dosis de zuclopentixol que producen toxicidad materna.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Zuclopentixol no tiene potencial mutagénico ni carcinogénico. En un estudio de oncogenicidad en ratas, la dosis de 30 mg/kg/día administrada durante dos años (dosis máxima) resultó en un ligero incremento estadísticamente no significativos en la incidencia de adenocarcinomas mamarios, adenomas de células de los islotes pancreáticos, carcinomas en las hembras y carcinomas parafoliculares de tiroides. El ligero aumento en la incidencia de estos tumores es un hallazgo común para los antagonistas de los receptores Dz, que aumentan la secreción de prolactina cuando se administran a ratas. Las diferencias fisiológicas entre las ratas y los humanos con respecto a la prolactina, hacen que el significado clínico de estos hallazgos no sea claro, pero se acepta que no predice un riesgo oncogénico en los pacientes.



Lundbeck México, S.A. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.



Tel + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35



CPD

Toxicidad local

Se ha observado lesión muscular local después de la inyección de soluciones acuosas de neurolepticos, incluyendo zuclopentixol. El daño muscular muestra un grado mucho mayor después de la inyección de solución acuosa de neurolepticos que después de las soluciones oleosas de acetato de zuclopentixol y decanoato de zuclopentixol.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

La dosis y el intervalo entre las inyecciones deben ajustarse de acuerdo con la respuesta al tratamiento. En el tratamiento de mantenimiento, el intervalo de dosificación sería normalmente de 200-400 mg (1-2 ml) cada dos o cuatro semanas. Algunos pacientes pueden necesitar dosis más altas o intervalos más cortos entre las dosis. Cuando se cambie el medicamento de Clopixol® oral (tabletas o solución oral/gotas) o Clopixol® Acuphase al tratamiento de mantenimiento con Clopixol Depot, se deben seguir las siguientes directrices:

1) Cambio de Clopixol® oral (tabletas o gotas) a Clopixol® Depot:

1 mg de Clopixol® por vía oral por día x 8 = 1 mg de Clopixol® Depot cada 2 semanas.

Deberá continuarse la administración de Clopixol oral (tabletas o gotas) durante la primera semana después de la primera inyección, inclusive cuando ya se estén empleando dosis decrecientes.

2) Cambio de Clopixol® Acuphase a Clopixol® Depot:

Simultáneamente con la última inyección de Clopixol Acuphase, 200-400 mg (1-2 mL) de Clopixol® Depot deberá administrarse por vía intramuscular cada segunda a cuarta semana. Pueden ser necesarias dosis más altas o intervalos más cortos.

Vía de administración: Intramuscular.

UNIVERSIDAD VERACRUZANA
MC. Josefina Valadez García
Dictaminador Médico
Fecha 24 ABR 2020 Firma

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Debido a la forma de administración, es improbable que se produzcan síntomas de sobredosis.

Síntomas

Somnolencia, coma, trastornos del movimiento, convulsiones, choque, hipertermia/hipotermia.

Se han reportado cambios en el ECG, prolongación del segmento QT, Torsade de Pointes, paro cardíaco y arritmias ventriculares cuando se administra una sobredosis junto con fármacos que se sabe afectan al corazón.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Deben establecerse medidas de soporte para los sistemas respiratorio y cardiovascular. No se debe usar epinefrina (adrenalina) ya que puede producir una reducción mayor de la presión arterial. Las convulsiones pueden ser tratadas con diazepam y los trastornos del movimiento con biperideno.

Lundbeck México, S.A. de C.V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35



CTD

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 1 ampollita de vidrio etiquetada con 200 mg/1 mL e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25 °C. Protéjase de la Luz. Consérvese la caja bien cerrada.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico. (Logo mujer embarazada)

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimento. No **se administre** si el cierre ha sido violado.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y SafetyLuMexico@lundbeck.com.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en Dinamarca por:

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9,
2500 Valby, Dinamarca.

Importado y Distribuido por:

Lundbeck México, S.A. de C.V.
Av. Gustavo Baz No. 109-113 Puerta 26
Col. San Pedro Barrientos,
C.P. 54010, Tlalnepantla, México, México.

Representante Legal:

Lundbeck México, S.A. de C.V.
Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920,
Benito Juárez, Ciudad de México,
México.



19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA DE SALUD

Reg. No. 415M96 SSA IV.
IPP No.:

