

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Largactil IM 25 mg/5 ml solução injetável
Largactil IV 50 mg/2 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Largactil IM, 25 mg/5 ml, solução injetável IM
Cada ampola de 5 ml contém 25 mg de cloropromazina (sob a forma de cloridrato de cloropromazina – 5,57 mg/ml), como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Metabissulfito de sódio (E223) – 0,5 mg/ml

Sulfito de sódio (E221) – 0,3 mg/ml

Sódio – 3,416 mg/ml (sob a forma de citrato de sódio, cloreto de sódio, metabissulfito de sódio e sulfito de sódio)

Largactil IV, 50 mg/2 ml, solução injetável IV

Cada ampola de 2 ml contém 50 mg de cloropromazina (sob a forma de cloridrato de cloropromazina – 28 mg/ml), como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Metabissulfito de potássio (E224) – 0,75 mg/ml

Potássio - 0,26 mg/ml (sob a forma de metabissulfito de potássio)

Sulfito de sódio (E221) – 1 mg/ml

Sódio – 3,35 mg/ml (sob a forma de citrato de sódio, cloreto de sódio e sulfito de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamentos de curta duração dos estados de agitação e de agressividade que surgem ao longo da evolução das psicoses agudas e de evolução crónica, nomeadamente

esquizofrenias, delírios crónicos não esquizofrénicos, delírios paranoicos, psicoses alucinatórias crónicas.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia mínima eficaz deverá ser sempre procurada. Esta será depois progressivamente aumentada se necessário.

A posologia recomendada é de 25 a 50 mg por injeção a repetir em caso de necessidade sem ultrapassar a dose de 150 mg/dia.

População idosa (≥ 65 anos)

Evitar a administração parentérica pelo facto de se tratar de doentes com maior suscetibilidade para os efeitos indesejáveis das fenotiazinas. No tratamento de doentes idosos, pode ser necessário o ajuste de posologia. A dose inicial deve ser cerca de metade da dose habitual para o adulto e o aumento da dosagem deve ser gradual e regularmente revista.

Em doentes com insuficiência hepática

A cloropromazina é metabolizada maioritariamente no fígado, pelo que se aconselha um ajuste de posologia de acordo com o funcionamento do fígado e de acordo com o critério médico.

Em doentes com insuficiência renal

A cloropromazina é eliminada essencialmente por via renal, pelo que se aconselha um ajuste de posologia de acordo com o funcionamento renal e de acordo com o critério médico.

Em caso de omissão de uma ou mais doses, o doente deverá manter o esquema terapêutico definido pelo médico.

A interrupção do tratamento deverá, no entanto, ser feita seguindo as recomendações do médico.

Modo de administração

A via injetável está reservada ao adulto.

As ampolas IM destinam-se à administração por via intramuscular profunda (nas massas musculares ao nível do quadrante supero-externo da nádega).

As ampolas IV devem ser administradas por via endovenosa e por intermédio de uma perfusão, ou no tubo da mesma e à distância do vaso, a fim de evitar fenómenos de irritação traduzidos por vermelhidão e dor ao nível do cordão venoso.

Após a administração da solução injetável é conveniente o doente permanecer deitado durante 30 minutos devido ao risco de hipotensão ortostática.

4.3 Contraindicações

O Largactil está contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância ativa, outras fenotiazinas, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- coma, independentemente da etiologia
- depressão grave do sistema nervoso central
- risco de retenção urinária (de origem uretro-prostática)
- antecedentes de depressão da medula óssea

Em crianças com menos de 1 ano de idade, devido a uma possível relação entre a utilização de medicamentos contendo fenotiazinas e a síndrome de morte súbita infantil (SMSI).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento com Largactil deverá ser objeto de uma vigilância médica reforçada sempre que se tratar de:

- doentes com epilepsia devido à possibilidade de diminuição do limiar convulsivo. O aparecimento de crises convulsivas impõe a interrupção do tratamento.
- indivíduos idosos (maior suscetibilidade para a sedação, hipotensão, efeitos extrapiramidais, retenção urinária, obstipação grave e complicações intestinais).
- doentes cardiovasculares (avaliar o impacto de possível alteração hemodinâmica, hipotensão, eventual arritmia).
- doentes parkinsónicos (agravamento da sintomatologia).
- doentes insuficientes renais e/ou hepáticos devido ao risco de acumulação e consequente sobredosagem.

Reações de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, urticária e angioedema, têm sido notificadas com o uso de Largactil. Em caso de reação alérgica, o tratamento com o Largactil deve ser descontinuado e iniciar o tratamento sintomático apropriado (ver “Efeitos indesejáveis”).

Largactil deve ser evitado em doentes com insuficiência hepática ou renal, doença de Parkinson, ou em doentes com histórico de glaucoma de ângulo estreito ou agranulocitose.

Sintomas agudos de abstinência, incluindo náusea, vômito, dor de cabeça, ansiedade, agitação, discinesia, distonia, perturbação na regulação da temperatura e insónia, foram notificados muito raramente, após a interrupção súbita de doses elevadas de neurolépticos.

Existe ainda a possibilidade de recidiva, tendo sido notificada a ocorrência de reações extrapiramidais. Portanto, é aconselhável a retirada gradual do medicamento. Os sintomas de abstinência podem ocorrer após o tratamento com qualquer dose. A descontinuação do tratamento deve ser feita sob supervisão médica rigorosa.

Síndrome neuroléptica maligna: em caso de hipertermia inexplicada (sem causa aparente), a possibilidade de síndrome neuroléptica maligna deve ser sempre colocada (hipertermia, palidez, alterações neurovegetativas, alterações da vigilância, rigidez muscular) e o tratamento com Largactil imediatamente interrompido. Sintomas neurovegetativos tais como sudação e instabilidade da tensão arterial podem preceder o aparecimento da hipertermia.

Instabilidade hemodinâmica e hipotensão ortostática: o Largactil pode estar na origem de alterações da pressão arterial, nomeadamente episódios de hipotensão transitória e/ou de hipotensão postural (ortostática), efeitos que devem ser considerados quando da sua prescrição nomeadamente no doente idoso (maior suscetibilidade e risco de queda) e no doente cardiovascular, sobretudo em caso de patologia com risco de hipotensão transitória.

Prolongamento do intervalo QT: os neurolépticos fenotiazínicos podem potenciar o prolongamento do intervalo QT aumentando o risco inicial de arritmias ventriculares graves do tipo torsade de pointes potencialmente fatais (morte súbita). O prolongamento do intervalo QT é particularmente agravado na presença de bradicardia, hipocaliemia e prolongamento do intervalo QT congénito ou adquirido (ex: induzido por fármacos).

Se a situação clínica o permitir, deve ser realizada uma avaliação médica e laboratorial de forma a excluir possíveis fatores de risco antes de iniciar o tratamento com fármacos neurolépticos e, sempre que necessário, durante o tratamento (ver secção 4.8).

Alerta-se para o facto de que estas situações de particular risco podem ser induzidas por fármacos: alguns antagonistas dos canais do cálcio (ex: diltiazem e verapamil), betabloqueantes (exceto o sotalol), digitálicos, diuréticos espoliadores de potássio, laxantes, etc. Relativamente aos medicamentos que prolongam o intervalo QT, ver secção 4.5.

Efeitos anticolinérgicos: o Largactil aumenta o risco de retenção urinária e de glaucoma, para além do efeito obstipante que pode conduzir ao iléus adinâmico, nomeadamente no doente idoso obstipado.

Efeitos extrapiramidais: o Largactil só em situações excepcionais deve ser administrado ao doente com doença de Parkinson uma vez que a sua ação antidopaminérgica pode, ela própria, ser responsável por quadros extrapiramidais (distoria aguda, acatisia, parkinsonismo, discinesia tardia) sendo, no entanto, o sintoma mais frequente apenas o tremor.

Efeitos oculares: recomenda-se vigilância oftalmológica em caso de administração prolongada de Largactil na sequência da possibilidade de depósitos acastanhados no segmento anterior do olho (normalmente sem consequências sobre a visão) e de retinopatia pigmentada.

Efeitos hormonais e tumores dependentes da prolactina: o Largactil pode ser responsável por hiperprolactinémia a qual, em caso de tumor dependente da prolactina, exige vigilância e reavaliação do tratamento.

Alteração da regulação da temperatura corporal: o Largactil reduz a capacidade do organismo transpirar o que interfere com a regulação da temperatura do corpo. Este efeito pode ser grave para determinados doentes (por exemplo durante as estações mais quentes e/ou que vivem em habitações quentes), uma vez que existe o perigo de temperatura do corpo atingir níveis fatais.

Doentes com risco de pneumonia de aspiração: o efeito sedativo do Largactil, sobretudo no início do tratamento, pode ser importante e constituir um risco suplementar de pneumonia de aspiração se administrado a doentes em situação de risco para a mesma.

Alterações do hemograma: uma vigilância hematológica regular é recomendada em caso de tratamentos prolongados. Infeções de repetição com febre (ex: amigdalites) devem fazer suspeitar alterações do hemograma.

Acidente Vascular Cerebral (AVC): foi observado um aumento de três vezes no risco de acontecimentos adversos cerebrovasculares em ensaios clínicos randomizados versus placebo numa população de doentes idosos com demência e tratados com alguns antipsicóticos atípicos.

O mecanismo de tal aumento de risco não é conhecido. Um aumento de risco com outros antipsicóticos ou com outras populações de pacientes não pode ser excluído.

Largactil deve ser usado com precaução em doentes com fatores de risco de AVC.

O tratamento deve ser imediatamente interrompido e deve ser considerado outro medicamento antipsicótico como alternativa nas seguintes situações:

Toxicidade hepática grave:

Foram notificados casos de toxicidade hepática grave, por vezes fatais, associados à administração de cloropromazina. Os doentes ou seus cuidadores devem ser aconselhados a reportar imediatamente ao seu médico sinais ou sintomas como astenia, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal ou icterícia. Devem ser realizados de imediato exames complementares de diagnóstico, incluindo um exame clínico e a avaliação biológica da função hepática (ver secção 4.8).

Eosinofilia:

A presença de eosinofilia pode indicar uma reação alérgica à cloropromazina. Deve ser realizado um exame clínico minucioso e um hemograma completo (CBC) com contagem diferencial, para confirmar a presença de eosinofilia (ver secção 4.8).

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

Casos de agranulocitose têm sido notificados, recomenda-se uma regular monitorização do hemograma completo. A ocorrência de infeções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de uma discrasia sanguínea (ver “Efeitos indesejáveis”) e requer uma investigação hematológica imediata.

Os doentes deverão ser advertidos para informarem imediatamente o seu médico caso haja a ocorrência de febre, dores de garganta ou outra infeção, devendo ser realizado um hemograma completo. O tratamento deverá ser descontinuado se forem observadas alterações significativas na contagem sanguínea (hiperleucocitose, granulocitopenia).

Síndrome maligna dos neurolépticos: Em caso de hipertermia inexplicada (sem causa aparente), a possibilidade de síndrome maligna dos neurolépticos deve ser sempre colocada (hipertermia, palidez, alterações neurovegetativas, alterações da vigilância, rigidez muscular). Sintomas neurovegetativos tais como sudação e instabilidade da tensão arterial podem preceder o aparecimento da hipertermia, constituindo assim sinais de alerta.

Embora o efeito dos neurolépticos possa ser de origem idiossincrática, poderá haver fatores predisponentes, tais como desidratação ou danos cerebrais orgânicos.

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

É necessária uma monitorização especial em doentes com epilepsia ou história de convulsões, uma vez que as fenotiazinas podem diminuir o limiar convulsivo.

Na criança, devido ao impacto cognitivo, recomenda-se um exame clínico anual para avaliar as capacidades de aprendizagem. O regime posológico deverá ser adaptado com base na condição clínica da criança. A administração a crianças com menos de 6 anos só deverá ser realizada em situações excepcionais e em meio especializado.

Reações distónicas têm sido associadas ao uso de Largactil. Portanto, deve ser usado com precaução, especialmente em crianças.

Devido ao risco de fotossensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição direta à luz solar.

Os doentes deverão ser aconselhados a evitar a ingestão de bebidas alcoólicas ou a tomar medicamentos contendo álcool durante o tratamento.

As fenotiazinas podem ter um efeito aditivo ou potenciar a ação de outros depressores do SNC, como os opióaceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais ou álcool.

Mortalidade aumentada em idosos com demência: Dados de dois grandes estudos observacionais mostraram que os idosos com demência tratados com antipsicóticos têm um risco ligeiramente aumentado de morte quando comparados com o grupo que não recebe este tratamento. Não existe informação suficiente para estimar com certeza a magnitude exata deste risco e a causa não é conhecida. Embora as causas de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variadas, a maioria parece ser de origem cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infeciosa (por exemplo, pneumonia).

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

É necessário, uma monitorização especial com o tratamento de cloropromazina quando administrado em doentes idosos que apresentam maior suscetibilidade à hipotensão ortostática, sedação e efeitos extrapiramidais; obstipação crónica (risco de íleo paralítico); possível hiperтроfia prostática.

O Largactil deve ser usado com precaução em doentes idosos devido à sua suscetibilidade a medicamentos que atuam no sistema nervoso central, sendo recomendada inicialmente uma dosagem mais baixa. Existe um risco acrescido de Parkinsonismo medicamentoso, em idosos, particularmente após uso prolongado.

Largactil deve ser usado com precaução em idosos, particularmente durante o tempo muito quente ou muito frio (risco de hipertermia, hipotermia).

Após a administração intramuscular de Largactil IM pode ocorrer hipotensão postural com taquicardia, bem como dor local ou a formação de nódulos.

Foram notificados casos de hiperglicemia ou intolerância à glucose em doentes tratados com Largactil.

Doentes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes a quem foi prescrito Largactil deverão monitorizar os níveis de glicemia durante o tratamento (ver secção 4.8).

Largactil IM 25 mg/5 ml solução injetável IM

Este medicamento contém metabissulfito de sódio (E223) e sulfito de sódio (E221). Pode causar, raramente, reações alérgicas (hipersensibilidade) graves e broncospasmo.

Este medicamento contém sódio. Este medicamento contém 103 mg de sódio por dose máxima diária (150 mg de cloropromazina). Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Largactil IV 50 mg/2 ml solução injetável IV

Este medicamento contém metabissulfito de potássio (E223) e sulfito de sódio (E221). Pode causar, raramente, reações alérgicas (hipersensibilidade) graves e broncospasmo.

Este medicamento contém 20 mg de sódio por dose máxima diária (150 mg de cloropromazina), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 1,58 mg de potássio por dose máxima diária (150 mg de cloropromazina), ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

As soluções injetáveis de Largactil podem provocar naqueles que os manipulam, fenómenos do tipo alérgico cuja tradução clínica consiste em prurido, erupções eritematosas, urticariformes ou mesmo eczematiformes, localizadas em geral na face e mãos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações contraindicadas:

- Dopaminérgicos, exceto em doentes com doença de Parkinson, devido ao antagonismo recíproco entre dopaminérgicos e neurolépticos. Quando é necessário tratar os sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos, devem-se usar preferencialmente medicamentos com ação anticolinérgica face à levodopa, uma vez que os neurolépticos antagonizam a ação dos dopaminérgicos.

Associações não recomendadas ou que requerem precaução:

- Dopaminérgicos em doentes com doença de Parkinson, devido ao antagonismo recíproco entre dopaminérgicos e neurolépticos. O antagonismo recíproco induz ou acentua perturações psicóticas. Quando a terapêutica com neurolépticos não pode ser evitada em doentes com doença de Parkinson tratados com agonistas dopaminérgicos, estes medicamentos deverão ser gradualmente reduzidos e descontinuados (a retirada súbita de agonistas dopaminérgicos pode induzir a síndrome neuroléptica maligna). Existe um antagonismo recíproco entre a levodopa e os neurolépticos fenotiazínicos como o Largactil, pelo que, no doente com doença de Parkinson, se utilizados em conjunto devem-no ser apenas nas doses mínimas eficazes.

A ação de alguns medicamentos pode ser diminuída pelos neurolépticos fenotiazínicos; estes incluem anfetamina, clonidina e adrenalina.

Existe um risco aumentado de arritmias quando os antipsicóticos são usados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e medicamentos que causam desequilíbrio eletrolítico.

O efeito depressor do SNC dos neurolépticos pode ser potenciado (por acumulação) pelo álcool, barbitúricos ou outros sedativos. Possibilidade de ocorrência de depressão respiratória. A ocorrência de alterações graves da vigilância pode tornar perigoso a condução ou a utilização de máquinas. O consumo de bebidas alcoólicas e medicamentos que contenham álcool deverá ser evitado.

- Lítio: o uso concomitante pode aumentar o risco de neurotoxicidade.

Inibidores acetilcolinérgicos e medicamentos com ação anticolinérgica: os antiespasmódicos atropínicos, os antidepressivos tricíclicos, os anti-histamínicos H1 sedativos, os antiparkinsonianos anticolinérgicos, entre outros, podem potenciar os efeitos indesejáveis anticolinérgicos do Largactil do tipo retenção urinária, obstipação, boca seca, etc. Os medicamentos anticolinérgicos podem igualmente reduzir a ação antipsicótica do Largactil.

Medicamentos de ação tópica intestinal: os sais de magnésio, alumínio e de cálcio diminuem a absorção digestiva do Largactil devendo por esse motivo haver um intervalo de pelo menos 2 horas entre a administração deste tipo de substâncias e do Largactil.

Anti-hipertensivos: o efeito hipotensor da maioria dos medicamentos anti-hipertensivos (e especialmente dos bloqueadores alfa-adrenérgicos) pode ser aumentado pelo Largactil assim como o risco de hipotensão ortostática.

Epinefrina e outros medicamentos com ação simpaticomimética beta-adrenérgica elevada: o efeito bloqueador alfa-adrenérgico do Largactil pode estar na origem de um desequilíbrio da estimulação simpaticomimética e conduzir a hipotensão grave pelo que a epinefrina não deve ser usada em doentes a tomar Largactil, incluindo numa eventual situação de sobredosagem.

Anfetaminas: a ação deste tipo de medicamentos é a diminuída pelo Largactil não devendo ser utilizados em conjunto (ver também ponto precedente).

Guanetidina: o Largactil pode antagonizar o efeito hipotensivo da guanetidina. No entanto, em termos clínicos, tem sobretudo relevo o facto do Largactil poder potenciar a hipotensão ortostática da guanetidina. A associação de ambas as substâncias deve ser evitada.

Levodopa: existe um antagonismo recíproco entre a levodopa e os neurolépticos fenotiazínicos como o Largactil pelo que, no doente com doença de Parkinson, se utilizados em conjunto devem-no ser apenas nas doses mínimas eficazes.

Bromocriptina e outros agonistas dopamínérgicos: como no ponto precedente, existe um antagonismo recíproco de efeitos entre os agonistas dopamínérgicos e o Largactil. Nunca interromper bruscamente o tratamento com um agonista dopamínérgico em caso de

associação ao Largactil uma vez que tal expõe ao risco de síndrome neuroléptica maligna . Em caso de síndrome extrapiramidal induzido pelo Largactil utilizar antiparkinsónicos anticolinérgicos.

Depressores do SNC: outros neurolépticos, analgésicos e antitússicos opiáceos, barbitúricos, hipnóticos em geral, benzodiazepinas e outros ansiolíticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos H1 sedativos, todos os depressores em geral do SNC quando associados ao Largactil potenciam o efeito sedativo (efeito aditivo) podendo ocorrer depressão respiratória central.

Lítio: a associação de lítio e Largactil pode estar na origem de neurotoxicidade (estados de confusão, hipertonia, reflexos exacerbados) e de aumento dos níveis séricos do lítio.

Metoclopramida: o uso concomitante com o Largactil pode aumentar o risco de efeitos extrapiramidais descritos com ambos.

Fenitoína: o uso concomitante com o Largactil pode diminuir as concentrações deste último (por indução enzimática) mas as consequências clínicas deste efeito não são consistentes. A fenitoína pode eventualmente agravar a discinesia tardia dos neurolépticos.

Propranolol: o Largactil e o propranolol administrados em simultâneo podem, reciprocamente, inibir o seu metabolismo hepático. O propranolol pode aumentar os níveis plasmáticos do Largactil e, por sua vez, este último pode aumentar as concentrações plasmáticas e a biodisponibilidade do propranolol.

Fármacos que prolongam o intervalo QT: antiarrítmicos (ex: quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, etc.), neurolépticos (ex: fenotiazinas, sulpirida, amissulprida, haloperidol), antidepressivos tricíclicos, medicamentos tais como cisaprida, eritromicina, moxifloxacina, entre outros.

Quando a associação com medicamentos que prolongam o intervalo QT não puder ser evitada é necessário o controlo prévio do intervalo QT e a vigilância monitorizada do ECG devido ao risco de arritmias graves nomeadamente do tipo torsade de pointes (ver também secção 4.4).

Antidepressivos tricíclicos: para além do perfil sedativo da maioria destes fármacos que adicionado ao do Largactil pode conduzir a depressão grave do SNC (incluindo depressão respiratória central já aqui referida) é imperativa uma avaliação cardiológica rigorosa dado o caráter arritmogénico de ambas as classes de fármacos, nomeadamente na sequência de alterações do intervalo QT.

Trazodona: antidepressivo com efeito sedativo importante cuja associação ao Largactil deve ser cuidadosamente ponderada pelo possível efeito aditivo do mesmo. Os numerosos casos descritos de priapismo com trazodona devem alertar para o facto de que, em caso de associação, o Largactil poderá aumentar o risco desse efeito indesejável.

Ácido valproico: o Largactil pode antagonizar a atividade antiepileptica do ácido valpróico pela diminuição do limiar convulsivo do doente epilético.

Álcool: o doente medicado com Largactil não deve ingerir álcool uma vez que este potencia de forma importante o efeito sedativo dos neurolépticos, podendo acontecer alterações graves da vigilância.

Inibidores do CYP1A2

A administração de cloropromazina com inibidores do CYP1A2, nomeadamente inibidores potentes (como por exemplo a ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clinafloxacina, idrocilamida, oltipraz, ácido pipemídico, rofecoxib, etintidina, zafirlukaste) ou inibidores moderados (como por exemplo metoxsaleno, mexiletina, contraceptivos orais, fenilpropanolamina, tiabendazol, vemurafenib, zileuton) aumentam as concentrações plasmáticas da cloropromazina. Por esse motivo, os doentes podem ter reações adversas dose-dependentes.

Metabolismo do citocromo P450 2D6 - algumas fenotiazinas são inibidores moderados da CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre os inibidores da CYP2D6, como as fenotiazinas e os substratos da CYP2D6. A administração concomitante de cloropromazina e amitriptilina ou óxido de amitriptilina, substratos do CYP2D6, pode conduzir ao aumento da concentração plasmática destas substâncias. Os doentes deverão ser monitorizados para controlo da ocorrência de reações adversas dose-dependentes associadas à administração de amitriptilina ou óxido de amitriptilina.

Largactil deve ser evitado em doentes que tenham tomado inibidores da monamina oxidase até 14 dias antes, e os inibidores da monamina oxidase devem ser evitados durante a toma de Largactil.

Devido ao risco convulsivo, o uso combinado de medicamentos que reduzem o limiar convulsivo deve ser avaliado cuidadosamente.

Agentes gastrointestinais que não são absorvidos (saís de magnésio, alumínio e cálcio, óxidos e hidróxidos): pode ocorrer absorção gastrointestinal reduzida de neurolépticos fenotiazínicos. Esses agentes gastrointestinais não devem ser tomados em simultâneo com neurolépticos fenotiazínicos (com pelo menos 2 horas de intervalo, se possível, entre eles).

Agentes antidiabéticos: a administração concomitante de altas doses de cloropromazina (100 mg/dia) e agentes antidiabéticos pode levar a um aumento nos níveis de açúcar no sangue (diminuição da libertação de insulina). O doente deverá ser informado e aconselhado a reforçar a automonitorização sanguínea e urinária da glucose. Se necessário, a dosagem do antidiabético poderá ser ajustada durante e após a descontinuação do tratamento com neurolépticos.

Atropina e outros derivados da atropina: acumulação de efeitos indesejáveis associados à atropina, como retenção urinária, obstipação e boca seca.

Medicamentos com efeito hipotensor: potenciação do efeito hipotensor e risco de hipotensão ortostática (efeitos aditivos).

Guanetidina: inibição dos efeitos anti-hipertensivos da guanetidina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos realizados com administração oral revelaram toxicidade reprodutiva no animal (fetotoxicidade dose-dependente: aumento de casos de morte e reabsorção fetal). Observou-se um aumento da incidência de malformações em ratinhos, mas apenas em doses que induziam à mortalidade materna. Não existem dados suficientes referentes à toxicidade reprodutiva no animal com administração parentérica.

- Os dados disponíveis de estudos epidemiológicos em crianças expostas no útero a Largactil não podem excluir o risco de malformações congénitas e distúrbios do desenvolvimento neurológico. Portanto, a administração de Largactil não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usem contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais sejam superiores aos riscos potenciais.

A cloropromazina pode prolongar o trabalho de parto.

Os seguintes efeitos têm sido relatados (na vigilância pós-comercialização) em recém-nascidos expostos a fenotiazinas durante o terceiro trimestre da gravidez:

- Vários graus de distúrbios respiratórios que vão desde taquipneia a dificuldade respiratória, bradicardia e hipotonía, na maioria das vezes quando outros medicamentos como drogas psicotrópicas ou antimuscarínicas foram administrados;
- Sintomas relacionados com as características atropínicas das fenotiazinas como flego meconial, atraso na emissão do meconígio, dificuldades no início da alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- Alterações neurológicas tais como sintomas extrapiramidais incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.

Consequentemente, os recém-nascidos de mães expostas a Largactil devem ser monitorizados cuidadosamente.

Amamentação

A cloropromazina é excretada no leite materno, pelo que a amamentação é desaconselhada durante o tratamento com Largactil.

Fertilidade

Nos estudos realizados em animais foi observada uma diminuição da fertilidade em fêmeas tratadas com cloropromazina. Não existem dados suficientes que permitam avaliar a fertilidade nos machos.

Nos humanos, devido à interação com os receptores da dopamina, a cloropromazina pode causar hiperprolactinémia, que pode estar associada a perturbações da fertilidade feminina. Os dados referentes às consequências da hiperprolactinémia na fertilidade masculina são insuficientes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram utilizadas as seguintes estimativas de frequência, quando aplicável:

Muito frequentes: $\geq 10\%$; Frequentes: $\geq 1\%$ e $< 10\%$; Pouco frequentes: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$; Raros: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$; Muito raros: $< 0,01\%$; Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A partir de doses reduzidas

Perturbações neurovegetativas:

- hipotensão ortostática
- efeitos anticolinérgicos do tipo boca seca, alterações da acomodação, risco de retenção urinária, obstipação e possível iléus adinâmico

Perturbações neuropsíquicas:

- sedação e/ou sonolência, mais marcada no início do tratamento
- indiferença, reações ansiosas, variações do estado de humor

Com doses mais elevadas

Perturbações neurológicas:

- discinesias precoces (cervico-faciais e oculares)
- síndrome extrapiramidal (acatisia, parkinsonismo) cedendo parcialmente aos antiparkinsónicos anticolinérgicos
- discinesias tardias, sobretudo em caso de tratamentos prolongados, não cedendo aos antiparkinsónicos anticolinérgicos
- convulsões

Doenças endócrinas e doenças do metabolismo e da nutrição:

- hiperprolactinémia podendo conduzir a amenorreia, galactorreia, ginecomastia, impotência e frigidez
- alteração da regulação da temperatura corporal
- aumento de peso
- intolerância à glucose, hiperglicemia (ver secção 4.4).
- hipertrigliceridemia
- hiponatremia
- secreção inapropriada da hormona antidiurética

Raramente e dose-dependentes

Alterações cardíacas:

- alongamento do intervalo QT
- arritmias incluindo raros casos do tipo torsade de pointes

- foram relatados casos isolados de morte súbita de possível origem cardíaca, tal como casos inexplicados de morte súbita, em doentes que recebiam neurolépticos fenotiazínicos (ver secção 4.4)

Mais raramente e não dose-dependentes

Doenças do sangue e do sistema linfático:

- anemia hemolítica, anemia aplásica
- pancitopenia
- Desconhecido: agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia (incluindo púrpura trombocitopénica)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecido: reações cutâneas, rash, reações de fotossensibilidade e alteração da pigmentação.

- reações anafiláticas muito raras
- edema

Afeções urinárias e renais

Desconhecido: risco de retenção urinária

Doenças do sistema imunitário:

Desconhecido: hipersensibilidade, reação anafilática, urticária, angioedema.

Muito raros: o lúpus eritematoso sistémico. Em alguns casos, foram descritos casos de presença de anticorpos antinucleares sem manifestação clínica da doença.

Doenças endócrinas:

Desconhecido: distúrbios de regulação da temperatura, hiperprolactinemia, que poderá resultar em galactorreia, ginecomastia, amenorreia, disfunção erétil.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecido: tolerância à glucose diminuída, hiperglicemia (ver secção 4.4 " Advertências e precauções especiais de utilização"), *hipertrigliceridemia*, hiponatremia, síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética.

Perturbações do foro psiquiátrico

Desconhecido: estado confusional, delírio, ansiedade, alterações de humor.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Desconhecido: eosinofilia, trombocitopenia.

Afeções oculares:

Desconhecido - perturbação da acomodação, depósitos na córnea (depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido a acumulação do produto, geralmente sem consequência para a visão).

Cardiopatias

Casos notificados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (ver “Advertências e precauções especiais”), bem como casos de morte súbita inexplicável, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos

Desconhecido: torsades de pointes.

Desconhecido: alterações no ECG, que incluem prolongamento do QT (tal como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações na onda U e na onda T. Arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio atrioventricular e taquicardia ventricular, que podem resultar em fibrilhação ventricular ou paragem cardíaca, foram relatadas durante o tratamento com fenotiazínicos neurolépticos, possivelmente relacionadas com a dosagem.

Vasculopatias

Desconhecido: hipotensão ortostática

Casos de tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar, por vezes fatais, e casos de trombose venosa profunda foram notificados com medicamentos antipsicóticos (ver secção 4.4 "Advertências e precauções especiais").

Afeções respiratórias, torácicas e do mediastino

Desconhecido: depressão respiratória, congestão nasal

Doenças gastrointestinais:

- colite isquémica
- obstrução intestinal
- necrose gastrointestinal
- colite necrosante (por vezes fatal)
- perfuração intestinal (por vezes fatal)
- náuseas

Afeções hepatobiliares

-

Desconhecido: icterícia colestática e lesão hepática.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

- foram descritos casos muito raros de priapismo em doentes tratados com cloropromazina

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: sedação ou sonolência

Desconhecido: tontura, insónia, convulsão, síndrome neuroléptica maligna.

Discinesia tardia, ocorrendo durante o tratamento a longo prazo. A discinesia tardia pode ocorrer após o neuroléptico ter sido retirado e é reversível após nova administração ou se a dose for aumentada.

Distonia (torcicolo espasmódico, crises oculogíricas, trismo, etc.).

Frequentes: parkinsonismo

Sedação ou sonolência, tonturas, insónias.

Síndrome extrapiramidal:

- acinesia (desconhecido) com ou sem hipertonia (frequente), podendo ser parcialmente atenuada por antiparkinsónicos anticolinérgicos
- perturbações hipercinéticas-hipertónicas (desconhecido), excitação motora (desconhecida)
- acatásia (muito frequente)

Efeitos anticolinérgicos, como íleo paralítico (desconhecido), risco de retenção urinária (desconhecido), boca seca (muito frequente), obstipação (muito frequente), distúrbios de acomodação (desconhecido).

Vasculopatias:

Desconhecido: hipotensão ortostática

- casos de tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar, por vezes fatais, e casos de trombose venosa profunda foram notificados com medicamentos antipsicóticos - frequência desconhecida (ver secção 4.4).

Situações na gravidez, no puerpério e perinatais:

Frequência desconhecida: síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Desconhecido: Priapismo, alterações na ejaculação

Exames complementares de diagnóstico

Desconhecido: aumento de peso, teste da função hepática anormal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 3 73

Linha do medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Doses elevadas causam depressão do sistema nervoso central, apresentando-se como letargia, disartria, ataxia, estupor, redução da consciência até ao estado de coma, convulsões; midríase; sintomas cardiovasculares (relacionados ao risco de prolongamento do intervalo QT), como hipotensão, taquicardia ventricular e arritmia; depressão respiratória; hipotermia. Esses efeitos podem ser potenciados por outros medicamentos ou pelo álcool. A síndrome anticolinérgica pode ocorrer. Pode ocorrer síndrome de Parkinsónia gravíssima.

Em caso de sobredosagem de Largactil, tome de imediato todas as medidas apropriadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.2- Sistema nervoso central. Psicofármacos.

Antipsicóticos, código ATC: N05AA01

O Largactil (cloropromazina) é um antipsicótico neuroléptico constituído por uma fenotiazina com uma cadeia alifática.

Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas às quais são atribuídos:

- o efeito antipsicótico pretendido na terapêutica
- os efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias, hiperprolactinémia). No caso da cloropromazina a atividade antidopaminérgica é moderada, a atividade antipsicótica é nítida e os efeitos extrapiramidais são evidentes, mas moderados.

A molécula possui igualmente propriedades anti-histamínicas (que estão na origem da sedação normalmente pretendida na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcadas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

A cloropromazina é rapidamente absorvida. As concentrações plasmáticas de cloropromazina apresentam uma grande variabilidade interindividual.

Por via oral, a sua biodisponibilidade é baixa, devido a um efeito de primeira passagem, variando de 10 a 69%.

Por via intramuscular a taxa sérica máxima é atingida ao fim de 15 a 30 minutos.

Distribuição:

A cloropromazina difunde-se largamente pelos tecidos. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, essencialmente à albumina.

A cloropromazina atravessa a barreira hematoencefálica, difunde-se através da placenta e é excretada pelo leite materno.

Metabolismo:

A cloropromazina é largamente metabolizada no fígado, com formação de metabolitos quer ativos (derivados hidroxilados, desmetilados, anoxidos), quer inativos (sulfoconjugados). Estes podem sofrer metabolização entero-hepática.

Eliminação:

A cloropromazina é eliminada essencialmente por via urinária e biliar.

A sua semivida plasmática é de aproximadamente 30 horas, a semivida dos seus metabolitos é bastante mais longa (4 semanas ou mais).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não há dados pré-clínicos adicionais que revelem riscos especiais para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Largactil IM 25 mg/5 ml solução injetável

Sulfito de sódio anidro

Metabissulfito de sódio

Citrato de sódio

Cloreto de sódio

Ácido ascórbico

Água para preparações injetáveis

Largactil IV 50 mg/2 ml, solução injetável:

Metabissulfito de potássio

Sulfito de sódio anidro

Citrato de sódio

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

O Largactil não deve ser misturado com soluções de barbitúricos sódicos, pois em virtude do seu pH ácido provocaria um precipitado do ácido barbitúrico.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Largactil IM 25 mg/5 ml solução injetável

Embalagens de 6 ampolas de vidro neutro incolor tipo I contendo solução injetável 25 mg/5ml de cloropromazina.

Largactil IV 50 mg/2 ml solução injetável

Embalagens de 5 ampolas de vidro incolor tipo I contendo solução injetável 50 mg/2 ml de cloropromazina.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

.Faes Farma Portugal, S.A.

APROVADO EM
26-06-2023
INFARMED

Rua Elias Garcia, 28
2700-327 Amadora
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Largactil IM 25 mg/5 ml, solução injetável:
Nº de registo: 9977827 – 5 ml de solução injetável, 25 mg/5 ml, 6ampolas de vidro
neutro incolor - tipo I

Largactil IV 50 mg/2 ml, solução injetável:
Nº de registo: 9977801 – 2 ml de solução injetável, 50 mg/2 ml, ampolas de vidro incolor
- tipo I

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

Data da primeira autorização: 5 de maio de 1982
Data de revisão: 17 de abril de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO