

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CISORDINOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

CISORDINOL

ZUCLOPENTIXOL (como diclorhidrato)

10 mg Comprimidos Recubiertos

Composición

Cada comprimido contiene 10 mg de zuclopentixol (como 11,82 mg de zuclopentixol diclorhidrato); Excipientes: Almidón de papas, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, copovidona, glicerol, talco, aceite de ricino hidrogenado, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones Terapéuticas

Antipsicótico efectivo con la capacidad de revertir diversas manifestaciones de la esquizofrenia y regresión de los síntomas depresivos.

Posología Y Forma De Administración

Adultos

La dosis debe ajustarse individualmente de acuerdo con el estado del paciente. En general, inicialmente deben usarse dosis pequeñas, aumentándolas lo más rápidamente posible hasta alcanzar el nivel óptimo efectivo de acuerdo con la respuesta terapéutica. La dosis de mantenimiento es de 20 mg a 40 mg.

Esquizofrenia aguda y otras psicosis agudas. Estados de agitación severa aguda. Manía.

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

Esquizofrenia crónica y otras psicosis crónicas

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

Agitación en pacientes con retardo mental

6-20 mg/día, aumentando en caso necesario a 10-20 mg/día.

Pacientes ancianos

Los pacientes ancianos deben recibir dosis en el extremo inferior del rango de dosificación.

Niños

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

Función renal reducida

Cisordinol se puede administrar en las dosis usuales a pacientes con función renal reducida.

Función hepática reducida

Dosificar con precaución y, de ser posible, se aconseja determinar los niveles en suero.

Forma de administración

Los comprimidos se tragan con agua.

Contraindicaciones

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

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

Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso

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

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

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

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

La disfagia puede ocurrir secundaria a los síntomas extrapiramidales, así como a la sialorrea, sedación y síndrome neuroléptico maligno y puede conducir a complicaciones potencialmente mortales como neumonía por aspiración y asfixia.

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

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

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

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

(ver sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

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

Ancianos

Cerebrovascular

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

Mortalidad aumentada en ancianos con demencia

Datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que los ancianos con demencia tratados con antipsicóticos tienen un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con los no tratados. Son insuficientes los datos como para obtener una estimación precisa de la magnitud del riesgo, y se desconoce la causa del riesgo aumentado.

Zuclopentixol no está aprobado para el tratamiento de alteraciones del comportamiento asociados a la demencia.

Excipientes

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

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Combinaciones que requieren precauciones de uso

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

Los neurolépticos pueden aumentar o reducir el efecto de drogas antihipertensivas; se reduce el efecto antihipertensivo de la guanetidina y compuestos con mecanismo de acción similar.

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

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

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

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

Como zuclopentixol es metabolizado en parte por CYP2D6, el uso concomitante de drogas que inhiben esta enzima puede reducir la depuración del zuclopentixol.

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

- antiarrítmicos clase Ia y III (p. ej., quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina)
- algunos macrólidos (p. ej., eritromicina)
- algunos antihistamínicos (p. ej., terfenadina, astemizol)
- algunos antibióticos quinolónicos (p. ej., gatifloxacina, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y deben evitarse otras drogas individuales con acción conocida de aumento significativo del intervalo QT (p. ej., cisaprida, litio).

Las drogas que causan alteraciones electrolíticas, como los diuréticos tiazídicos (hipopotasemia) y las drogas que aumentan la concentración plasmática de zuclopentixol también deben usarse con precaución, ya que pueden aumentar el riesgo de prolongación del QT y de arritmias malignas (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

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

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluido zuclopentixol) durante el tercer trimestre del embarazo pueden experimentar reacciones adversas, incluyendo síntomas extrapiramidales y/o síntomas de retirada, que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno alimentario. En consecuencia, los recién nacidos deben ser monitorizados cuidadosamente.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección Datos de Seguridad Preclínicos).

Lactancia

Como el zuclopentixol se encuentra en bajas concentraciones en la leche materna, no es probable que afecte al lactante cuando se lo usa en dosis terapéuticas. La dosis ingerida por el lactante es menos del 1% de la dosis materna por peso (en mg/kg). La lactancia se puede continuar durante la terapia con zuclopentixol si se lo considera de importancia clínica, pero se recomienda observar al lactante, especialmente en las primeras 4 semanas de vida.

Fertilidad

En seres humanos se han notificado efectos adversos tales como hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil, trastornos del orgasmo en la mujer, sequedad vulvovaginal y trastornos en la eyaculación (ver sección Efectos Indeseables). Estos efectos pueden tener un impacto negativo sobre la función sexual femenina y / o masculina y la fertilidad.

Si la hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea o disfunción sexual es clínicamente significativa, se debe considerar una reducción de la dosis (si es posible) o la suspensión del tratamiento. Los efectos son reversibles con la suspensión.

La administración de zuclopentixol a ratas macho y hembra se asoció con un ligero retraso en el apareamiento. En un experimento en el cual zuclopentixol se administró a través de la dieta se observó una alteración del apareamiento y una reducción de la tasa de concepción.

Efectos Sobre La Capacidad De Conducir Y Usar Maquinarias

Cisordinol es una droga sedante. Los pacientes que reciben una medicación psicotrópica pueden tener cierta disminución de la atención general y la concentración y deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir o usar maquinarias.

Efectos Adversos

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

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

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

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

	Muy raro	Hepatitis colestásica, ictericia.
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Infrecuente	Trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, trastorno del orgasmo femenino, sequedad vulvovaginal.
	Raro	Ginecomastia, galactorrea, amenorrea, priapismo.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio, depresión, ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, agitación, libido disminuida.
	Infrecuente	Apatía, pesadillas, libido aumentada, estado confusional.

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

La discontinuación abrupta de zuclopentixol puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Los más comunes son náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, rinorrea, sudoración, mialgias, parestesias, insomnio, inquietud, ansiedad y agitación. Los pacientes también pueden experimentar vértigo, sensaciones alternadas de calor y frío y temblor. Los síntomas generalmente comienzan de 1 a 4 días después de la interrupción y ceden en 7 a 14 días.

Notificación De Sospechas De Reacciones Adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sobredosis

Síntomas

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

Se han reportado cambios en el ECG, prolongación del QT, Torsade de Pointes, paro cardíaco y arritmias ventriculares con sobredosis de zuclopentixol junto con drogas con efectos cardíacos conocidos.

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

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y de apoyo. Deben instituirse medidas de apoyo ventilatorio y cardiovascular. No debe usarse epinefrina (adrenalina) por la posibilidad de acentuar la hipotensión arterial. Las convulsiones se pueden tratar con diazepam y los síntomas de trastornos del movimiento con biperiden.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmaco-Terapéutico

Antipsicóticos – Derivado de tioxanteno.

Código ATC: N05 AF05

Mecanismo de acción

Zuclopentixol es un neuroléptico del grupo de los tioxantenos.

El efecto antipsicótico de los neurolépticos está asociado a su acción de bloqueo del receptor de dopamina, pero posiblemente también contribuye el bloqueo del receptor de 5-HT (5-hidroxitriptamina). *In vitro*, zuclopentixol tiene alta afinidad por los receptores dopamínicos D₁ y D₂, por los α_1 -adrenoceptores y los receptores 5-HT₂, pero carece de afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos. Tiene débil afinidad por el receptor histamínico (H₁) y carece de actividad bloqueadora del α_2 -adrenoceptor.

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

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

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

Eficacia y Seguridad Clínica

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

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

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

El volumen de distribución aparente (V_d)_β es de aproximadamente 20 l/kg.

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 98-99 %.

Biotransformación

El metabolismo de zuclopentixol se produce por tres vías principales: sulfoxidación, N-dealquilación de la cadena lateral y conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos carecen de

actividad psicofarmacológica. En el cerebro y otros tejidos, zuclopentixol predomina sobre sus metabolitos.

Eliminación

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

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

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

Linealidad

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

Pacientes ancianos

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

Función renal reducida

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

Función hepática reducida

No se dispone de datos.

Polimorfismo

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

Relación farmacocinética / farmacodinámica

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

Datos De Seguridad Preclínica

Toxicidad aguda

Zuclopentixol tiene baja toxicidad aguda.

Toxicidad crónica

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

Toxicidad reproductiva

Sobre la base de los datos de los estudios de toxicidad reproductiva, no hay motivo de preocupación especial por el uso de zuclopentixol en mujeres en edad fértil. No obstante, en un estudio peri/postnatal en ratas, dosis de 5 y 15 mg/kg/día resultaron en un incremento de fetos nacidos

mueritos, supervivencia reducida de las crías y retardo del desarrollo de las crías. No es clara la significación clínica de estos hallazgos, siendo posible que el efecto sobre las crías fuera debido al descuido de las madres que fueron expuestas a dosis de zuclopentixol que produjeron toxicidad materna.

Mutagénesis y carcinogénesis

Zuclopentixol no tiene potencial mutagénico ni carcinogénico.

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

DATOS FARMACÉUTICOS

Precauciones Especiales De Almacenamiento

Conservar por debajo de 30°C.

Presentación

Envase con 5, 10, 20, 50 y 100 comprimidos recubiertos.

Los contenidos de envases pueden variar según disponibilidad

Precauciones Especiales Para La Disposición

Todo producto no utilizado y el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las reglamentaciones locales.

Fabricado por: H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dinamarca

Importado y comercializado por: Lundbeck Chile Farmacéutica Ltda.

Distribuido por Novofarma Service S.A. Avenida Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile.

Reg. ISP N° F-11469

Para mayor información en www.ispch.cl

R=Receta Simple