

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LARGACTIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Folleto de Información al Profesional

LARGACTIL®

clorpromazina

Código ATC: N05AA01

GRUPO TERAPÉUTICO: Antipsicótico. Fenotiazinas con cadena lateral alifática.

Este producto farmacéutico cumple con la condición de Equivalente Terapéutico.

COMPOSICION

Cada Comprimido recubierto contiene: 100 mg de clorpromazina (como clorhidrato). Excipientes: almidón de maíz, ~~azúcar impalpable~~ **sacarosa**, lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, croscaramelosa sódica, hipromelosa, macrogol, laca blanca óxido de titanio, colorante FD&C amarillo N°6(**amarillo crepúsculo**), cs.

INDICACIONES

Largactil es un neuroléptico fenotiazínico, está indicado en las siguientes condiciones:

- Tratamiento de desórdenes psicóticos. Efectivo en esquizofrenia, produce un efecto tranquilizante en pacientes psicóticos hiperactivos o excitados. Indicado en el manejo de manifestaciones de fase maniaca.
- Largactil® es utilizado como ayudante en el manejo a corto plazo de excitación, agitación sicomotora, conducta violenta o peligrosamente impulsiva.
- Hipo intratable
- Control de náuseas y vómitos
- Cambios graves del comportamiento con agitación y agresividad en niños mayores de 6 años.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Las dosis deben ser inicialmente bajas e incrementarse gradualmente bajo supervisión hasta alcanzar la dosis óptima dentro del rango establecido para el paciente. Hay variaciones individuales considerables y la dosis óptima puede ser afectada por la formulación que se está utilizando.

Esquizofrenia, otras psicosis, ansiedad y agitación, etc.

Adulto: Inicialmente 25 mg tres veces al día o 75 mg al acostarse, aumentado diariamente en 25 mg hasta alcanzar una dosis efectiva de mantención. Esta puede ser entre 75 a 300 mg diarios.

Niños 1 - 5 años: 0,5 mg /kg peso cada 4-6 horas, hasta una dosis máxima recomendada de 40 mg diarios

Niños 6 - 12 años: 0,5 mg /kg peso cada 4-6 horas, hasta una dosis máxima recomendada de 75 mg diarios

Tercera Edad o Pacientes Debilitados: empezar con 1/3 a 1/2 de la dosis del adulto y aumentar en forma gradual.

Tratamiento del hipo:

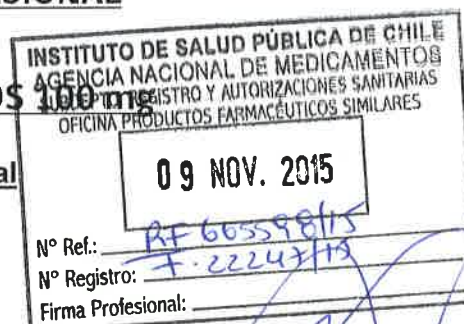
Adultos: 25-50 mg tres o cuatro veces al día.

Niños y Ancianos: no hay información

Nausea y vómitos en enfermedad terminal.

Adultos: 10-25 mg c/ 4-6 hr.

Niños 1 - 5 años: 0,5 mg /kg peso, cada 4-6 horas. La dosis máxima no exceder de 40 mg /día.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LARGACTIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Niños 6 - 12 años: 0,5 mg /kg peso, cada 4- 6 horas. La dosis máxima no exceder 75 mg /día.

Tercera Edad o Pacientes Debilitados: empezar con 1/3 a 1/2 de la dosis del adulto. Después se debe graduar la dosis hasta controlar los síntomas.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la clorpromazina o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Pacientes con riesgo de glaucoma por estrechez del ángulo.
- Riesgo de retención urinaria vinculado con trastornos uretroprostáticos.
- Antecedentes de agranulocitosis

Embarazo:

En neonatos expuestos a fenotiazina durante el tercer trimestre del embarazo, se han reportado los siguientes efectos (en la vigilancia post comercialización):

-diversos grados de desórdenes respiratorios que van desde taquipnea a distress respiratorio, bradicardia e hipotonía. Siendo más frecuente, cuando otras drogas tales como psicotrópicos o anti-muscarínicos fueron co administradas.

- signos relacionados a las propiedades atropínicas de las fenotiazinas, tales como ileo mecónico, retardo en el paso del meconio, dificultades iniciales para la alimentación, hinchazón abdominal, taquicardia;

- trastornos neurológicos tal como síntomas extra piramidales incluyendo temblor e hipertonía, somnolencia, agitación.

- Se recomienda una monitorización y tratamiento adecuado del recién nacido de una madre tratada con Largactil®

~~Estudios en animales por vía oral han mostrado toxicidad reproductiva (embrio/fetotoxicidad dosis-relacionada: aumento de resorciones y muerte de fetos). Se observó un aumento de la incidencia de malformaciones en ratones pero solo a dosis que inducen la mortalidad materna. No hay datos adecuados en animales en relación con la toxicidad reproductiva con clorpromazina por vía parenteral.~~

En humanos, no ha sido evaluado el riesgo teratogénico de clorpromazina. Diferentes estudios prospectivos epidemiológicos realizados con otras fenotiazinas han aportado resultados contradictorios en relación con el riesgo teratogénico.

Lactancia:

El Largactil se excreta en la leche, y la lactancia debe suspenderse durante el tratamiento.

Se ha observado un descenso de la fertilidad en animales hembras tratados con clorpromazina. Los datos en animales machos son insuficientes para evaluar la fertilidad.

En humanos, la clorpromazina puede producir hiperprolactinemia, que puede asociarse a problemas de fertilidad en mujeres, debida a la interacción con receptores dopaminérgicos. En los hombres, los datos como consecuencia de la hiperprolactinemia en relación con la fertilidad, son insuficientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LARGACTIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg****ADVERTENCIAS**

En caso de hipertermia, es necesario suspender Largactil, dado que este signo puede constituir, uno de los elementos del síndrome de hipertermia maligno (palidez, hipernatremia, trastornos vegetativos) descrito para los neurolepticos.

- Los neurolepticos fenotiazinicos potencialmente pueden prolongar el intervalo QT, lo que aumenta el riesgo de arritmias ventriculares serias del tipo torsade de pointes, las que son potencialmente fatal (muerte súbita). La prolongación QT está exacerbada particularmente, en presencia de bradicardia, hipokalemia, y prolongación QT congénita o adquirida (ej.; inducida por drogas). Si la situación clínica lo permite, se deberían efectuar evaluaciones médicas y de laboratorio para descartar posibles factores de riesgo antes de iniciar tratamiento con un agente neuroleptico y cuando sea necesario durante el tratamiento. (Ver reacciones adversas).

Accidente vascular encefálico:

En estudios clínicos randomizados versus placebo, realizados en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con ciertas drogas antipsicóticas atípicas, se ha observado un aumento de tres veces en el riesgo de eventos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para dicho aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento en el riesgo con otras drogas antipsicóticas o en otras poblaciones de pacientes. Largactil® debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebro vascular.

Pacientes ancianos con demencia

Pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia-, tratados con drogas antipsicóticas se encuentran en riesgo aumentado de muerte.

A pesar de que las causas de muerte en los estudios clínicos, con antipsicóticos atípicos, fue diversa, la mayoría de las muertes son de naturaleza cardiovasculares (ej. insuficiencia cardiaca, muerte súbita) o infecciosa (ej. neumonía). Estudios observacionales sugieren que, similar a los medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con drogas antipsicóticas convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro el grado en que los hallazgos de mortalidad aumentada, en los estudios observacionales, se pueda atribuir a drogas antipsicóticas en oposición con algunas característica(s) de los pacientes,

Se ha informado de casos de tromboembolismo venoso, algunas veces fatal, con drogas antipsicóticas. Por lo tanto, Largactil® debe ser usado con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo (ver también Reacciones Adversas).

PRECAUCIONES

La supervisión clínica deberá reforzarse en los pacientes epilépticos, debido a la posibilidad de reducción del umbral epileptogénico. La aparición de crisis convulsivas requiere suspender el tratamiento.

Largactil® debe utilizarse con prudencia, en los en los pacientes con síndrome de Parkinson que requieran imperativamente un tratamiento con neurolepticos.

La prudencia se impone igualmente:

- *en pacientes de edad avanzada*, debido a su importante sensibilidad (sedación e hipotensión)
- *en las afecciones cardiovasculares graves*, debido a modificaciones hemodinámicas, en particular hipotensión.
- *En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática*, debido al riesgo de sobre dosificación.
- *En el caso de tratamientos prolongados*, se recomienda un control oftalmológico y hematológico regular.

En pacientes tratados con Largactil® se ha reportado hiperglicemia o intolerancia a la glucosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LARGACTIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para desarrollar diabetes que iniciarán tratamiento con Largactil, deberían tener un adecuado control glicémico durante el tratamiento. (Ver reacciones adversas).

Conducción y utilización de maquinaria

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de somnolencia durante los primeros días de tratamiento, y de no manejar u operar maquinaria.

INTERACCIONES

Asociaciones contraindicadas

Antiparkinsonianos dopaminérgicos (amantadina, bromocriptina, cabergolina, levodopa, lisurida, pergolida, piribedil, ropinirola): antagonismo recíproco de los antiparkinsonianos y los neurolépticos.

En caso de tratamiento con neurolépticos, no tratar el síndrome extrapiramidal con un antiparkinsoniano dopaminérgico (bloqueo de los receptores dopaminérgicos por los neurolépticos).

En los parkinsonianos tratados con antiparkinsonianos dopaminérgicos, en caso de necesidad de tratamiento con neurolépticos, utilizar preferentemente aquellos que provocan menos efectos extrapiramidales.

Asociaciones desaconsejadas

Alcohol : aumenta el efecto sedante de lo neurolépticos

Litio : (neurolépticos a dosis elevadas) síndrome de confusión, hipertensión, hipereflexividad con aumento rápido de la litemia.

Asociaciones que requieren precauciones de uso

- Las acciones depresoras del SNC del Largactil y otros agentes neurolépticos pueden ser intensificados (en forma aditiva) con alcohol, barbitúricos, y otros sedantes. Puede ocurrir depresión respiratoria.
- El efecto hipotensivo de la mayoría de las drogas antihipertensivas pueden ser exagerados por Largactil, especialmente agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos.
- El efecto anticolinérgico leve del Largactil puede ser aumentado por otras drogas anticolinérgicas, posiblemente llevando a constipación, enrojecimiento súbito, retención urinaria, sequedad bucal.
- La acción de algunas drogas puede ser opuesta por el Largactil: estas incluyen anfetaminas, levodopa, clonidina, guanetidina, adrenalina.
- Los agentes anticolinérgicos pueden reducir el efecto anti-psicótico del Largactil.
- Algunas drogas interfieren con la absorción de agentes neurolépticos: antiácidos, anti-parkinsonianos, litio. Se han observado aumentos o disminuciones en las concentraciones plasmáticas de un número de drogas, ej. propranolol, fenobarbital, pero sin correlación clínica.
- Altas dosis de Largactil reducen la respuesta a agentes hipoglucemiantes, los cuales tal vez deberán elevarse las dosis.
- Se ha documentado interacciones clínicas adversas significativas que ocurren con alcohol, guanetidina y agentes hipoglucemiantes. No se debe utilizar adrenalina en pacientes con sobredosis de Largactil. Otras interacciones son teóricas y no graves.
- Se ha observado que la administración simultánea de desferrioxamina y proclorperazina induce una encefalopatía metabólica transitoria, caracterizada por pérdida de conciencia durante 48 a 72 horas. Es posible que esto ocurra con Largactil ya que comparte muchas de las actividades farmacológicas de la proclorperazina.
- Inhibidores de CYP1A2: La administración de clorpromazina con inhibidores CYP1A2, en particular con inhibidores potentes (como ciprofloxacino, enoxacino, fluvoxamina, clinafloxacino, idrocilamida, oltipraz, ácido pipemídico, rofecoxib, etintidine, zafirlukast...) o moderados (como methoxsalen, mexiletina,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LARGACTIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

contraceptivos orales, fenilpropanolamina, tiabendazol, vemurafenib, zileuton), lleva a un aumento de las concentraciones de clorpromazina en plasma. Por lo tanto, los pacientes pueden experimentar cualquier reacción adversa dosis-dependiente.

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos colaterales menores: malestar nasal, sequedad bucal, insomnio, y agitación

Función hepática: En un porcentaje muy pequeño de pacientes con clorpromazina puede ocurrir ictericia, generalmente transitoria. Un signo premonitorio puede ser el inicio brusco de fiebre después de una a tres semanas de tratamiento seguido del desarrollo de ictericia. La ictericia de la clorpromazina tiene las características bioquímicas de una ictericia obstructiva y está asociada a obstrucciones de los canalículos por trombos de bilis; la presencia frecuente de eosinofilia indica la naturaleza alérgica de este fenómeno. Debe suspenderse el tratamiento si se desarrolla ictericia.

En pacientes tratados con clorpromazina ocasionalmente se ha reportado casos de ictericia colestásica y daño hepático, principalmente de tipo colestásico o mixto.

Trastornos gastrointestinales: colitis isquémica, obstrucción intestinal, necrosis gastrointestinal, colitis necrotizante (a veces mortal), perforación intestinal (a veces mortal)

Cardiorespiratorio: Es frecuente la hipotensión, generalmente postural. Sujetos mayores o depletados de volumen son especialmente sensibles. Es más frecuente después de la administración intramuscular.

En pacientes susceptibles es posible depresión respiratoria.

Trastornos cardíacos: Durante la terapia neuroléptica ha sido reportado arritmia auricular, bloqueo AV, taquicardia ventricular, y fibrilación, posiblemente relacionado con la dosis. Pueden predisponer a este efecto: enfermedad cardíaca preexistente, edad avanzada, hipokalemia, y uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos.

Los cambios en el ECG, generalmente benignos, incluyen alargamiento del intervalo QT, depresión ST, cambios en ondas U y ondas T.

Ha habido reportes de aislados de muerte súbita, con posibles causas de origen cardíaco (Ver Advertencias), como también casos inexplicables de muerte súbita, en pacientes que estaban recibiendo neurolépticos fenotiazínicos.

Hematológico:

Una leucopenia leve ocurre hasta en 30% de los pacientes con dosis elevada prolongada.

Muy raramente puede ocurrir agranulocitosis, no relacionado a la dosis.

La ocurrencia de fiebre o infecciones no explicada requiere una investigación hematológica inmediata.

Trastornos del Sistema Nervioso: Distonías agudas o diskinesias generalmente transitorias son más comunes en niños y adultos jóvenes, y generalmente ocurren dentro de los primeros 4 días de tratamiento o después de aumentar la dosis.

Acatisia característicamente ocurre después de dosis iniciales muy altas.

Parkinsonismo es más común en adultos y ancianos. Generalmente se desarrolla después de semanas o meses de tratamiento. Se pueden observar uno o más de los siguientes síntomas: temblores, rigidez, akinesia, u otros rasgos de parkinsonismo. Frecuentemente, sólo temblor.

Diskinesia tardía: si ocurre es generalmente, pero no necesariamente, después de una dosis prolongada o alta. Puede ocurrir incluso después de suspender el tratamiento. La dosis por lo tanto debe mantenerse baja dentro de lo posible.

Pueden ocurrir convulsiones.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LARGACTIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

La sensibilización de contacto es una complicación rara pero grave en las personas que manejan frecuentemente preparaciones de clorpromazina. Se debe tener mucho cuidado para evitar contacto de la droga con la piel.

Se debe advertir a los pacientes con dosis altas que pueden desarrollar fotosensibilidad con el sol y que deben evitar exposición directa a la luz solar.

Angioedema, urticaria.

En pacientes tratados con clorpromazina, rara vez se ha informado de Lupus eritematoso sistémico. En algunos casos anticuerpos anti-nucleares positivo pueden observarse sin evidencia de enfermedad clínica.

Trastornos oculares Cambios oculares y el desarrollo de una coloración gris-morada en la piel expuesta se ha descrito en algunos individuos, en su mayoría mujeres, que han recibido clorpromazina en forma continua por largos periodos (generalmente 4 a 8 años).

Endocrino: Hiperprolactinemia que puede causar galactorrea, ginecomastia, amenorrea; impotencia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Intolerancia a la glucosa, hiperglicemia (Ver Precauciones). hipertrigliceridemia, hiponatremia, secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Síndrome neuroléptico maligno: Con cualquier neuroléptico puede ocurrir hipertermia, rigidez autonómica disfuncional y alteración de conciencia.

Trastornos vasculares Se ha informado de casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolia pulmonar, a veces fatal, y casos de trombosis venosa profunda, con drogas antipsicóticas (ver también Advertencias).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama En pacientes tratados con clorpromazina se ha reportado muy rara vez priapismo.

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis de clorpromazina incluyen somnolencia, o pérdida de conciencia, hipotensión, taquicardia, cambios en ECG, arritmias ventriculares, hipotermia, convulsiones. Pueden ocurrir diskinesias extrapiramidales graves.

Si el paciente es visto hasta 6 horas después de la ingestión de una dosis tóxica, se puede intentar un lavado gástrico, la inducción farmacológica de emesis no es muy útil. Se debe dar carbón activado. No hay un antídoto específico. El tratamiento es de soporte.

Una vasodilatación generalizada puede resultar en un colapso circulatorio, puede ser suficiente elevar las piernas del paciente, en casos más graves, pueden requerirse fluidos intravenosos. Los fluidos de infusión deben calentarse previo a la administración para no agravar la hipotermia. Agentes inotrópicos positivos como la dopamina pueden intentarse si el reemplazo de fluidos es insuficiente para corregir el colapso circulatorio; evitar el uso de adrenalina.

Las taquiarritmias ventriculares o supraventriculares generalmente responden a la normalización de la temperatura corporal, y corrección de los disturbios circulatorios o metabólicos. Si persiste o hay amenaza de la vida, se puede considerar una terapia anti-arrítmica adecuada. Evitar la lidocaina, y lo más posible las drogas antiarrítmicas de larga actividad.

Depresión pronunciada del SNC requiere de mantención de la vía aérea o, en circunstancias extremas, respiración asistida. Una reacción distónica grave generalmente responde a proclicidina (5-10 mg) u orfenadrina (20-40 mg) administrado por vía intramuscular o intravenoso. Las convulsiones deben tratarse con diazepam intravenoso).

El Síndrome neuroléptico maligno debe tratarse con enfriamiento. Puede intentarse con dantroleno sódico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LARGACTIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

PRECAUCIONES FARMACÉUTICAS

Proteger de la luz.

Los comprimidos no deben ser molidos y las soluciones manejarse con cuidado dado el riesgo de dermatitis de contacto.

Los comprimidos deben ser almacenados bajo 30°C.

FARMACOCINETICA

La clorpromazina es rápidamente absorbida y distribuida ampliamente en el organismo. Es metabolizada en el hígado y excretada en la orina y bilis.

La concentración plasmática de clorpromazina declina rápidamente, sin embargo la excreción renal de los metabolitos de clorpromazina es muy lenta.

La droga está altamente unida a proteínas. Difunde rápidamente a través de la placenta. Se han detectado pequeñas cantidades en la leche de mujeres en tratamiento. Los niños requieren dosis menores por kg de peso que los adultos.

PRESENTACIONES

Comprimidos estuche con xx comprimidos recubiertos

Venta bajo receta médica

Mayor información disponible en el Dpto. Médico de Sanofi-Aventis. Tel. 22 336 7014 .

100

100