

**NEULEPTIL®
(periciazina)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução Oral
10 mg/mL e 40 mg/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

NEULEPTIL®
periciazina

APRESENTAÇÕES

Solução oral 4%: frasco com 20 mL.

USO ORAL. USO ADULTO

Solução oral 1%: frasco com 20 mL.

USO ORAL. USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS.

COMPOSIÇÃO

NEULEPTIL 4%:

Cada mL da solução oral contém 40 mg de periciazina.

Excipientes: sacarose líquida, glicerol, álcool etílico, ácido ascórbico, ácido tartárico, caramelo, essência de hortelã e água purificada.

Cada 1 mL de NEULEPTIL 4% equivale a 40 gotas e 1 gota equivale a 1 mg.

NEULEPTIL 1%:

Cada mL da solução oral contém 10 mg de periciazina.

Excipientes: sacarose líquida, glicerol, álcool etílico, ácido ascórbico, ácido tartárico, caramelo, essência de hortelã e água purificada.

Cada 1 mL de NEULEPTIL 1% equivale a 40 gotas e 1 gota equivale a 0,25 mg.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado no tratamento de distúrbios do caráter e do comportamento, revelando-se particularmente eficaz no tratamento dos distúrbios caracterizados por autismo, negativismo, desinteresse, indiferença, bradipsiquismo, apraxismo, suscetibilidade, impulsividade, oposição, hostilidade, irritabilidade, agressividade, reações de frustração, hiperemotividade, egocentrismo, instabilidade psicomotora e afetiva e desajustamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A periciazina oral e intramuscular vem sendo usada de maneira ampla na Europa para o tratamento de DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS e de caráter em adultos e crianças com uma variedade de diagnósticos, incluindo EPILEPSIA, epilepsia e psicose, psicose agudas ou crônicas (outras que não a esquizofrenia), RETARDO MENTAL com ou sem atividade convulsiva, ou personalidade antissocial ou psicopata (Weir et al, 1968a; Deutsch et al, 1971c; Rajotte et al, 1966b; Itil & Wadud, 1975; Daneel, 1967a; Tischler et al, 1972b; Ananth et al, 1972b; Becker, 1981b; Anon, 1967d; Jenner, 1970c; Rasch, 1966d). No geral, o medicamento mostrou-se eficaz nesses pacientes, com os efeitos mais relatados sendo observados em sintomas de agitação, hostilidade, excitação e resposta social comprometida. Alguns pacientes refratários a outros neurolépticos responderam (Rajotte et al, 1966b). No entanto, muitos estudos eram em desenho não controlado (aberto), e os estudos abertos e controlados geralmente incluíam populações heterogêneas (ex. pacientes com esquizofrenia ou retardo mental), pacientes cujo diagnóstico foi uma doença bem definida (ex. pessoas "subnormais"), ou ambos.

Os estudos limitados relataram benefícios da periciazina oral em pacientes com ansiedade, demência, estados de confusão aguda (ex. *delirium tremens*) e síndrome cerebral orgânica (Anon, 1967d; Jenner, 1970c; Rasch, 1966d).

A periciazina oral demonstrou eficácia no tratamento de esquizofrenia em inúmeros estudos controlados e não controlados (St Jean et al, 1967b; Rasch, 1966d; Jenner, 1970c; Ananth & Ban, 1977b; Anon, 1967d; Deutsch et al, 1971c; Becker, 1981b; Itil & Wadud, 1975).

Além disso, para a eficácia geral, periciazina pode apresentar maior especificidade do que as fenotiazinas para a agressividade, excitação, agitação e hostilidade em pacientes esquizofrênicos (Itil & Wadud, 1975; Becker, 1981b).

A periciazina oral fornece terapia de manutenção eficaz em esquizofrênicos livres de sintomas, taxas de relapso significativamente reduzidas em comparação ao placebo (Nishikawa et al, 1984c).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.

Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:

- pelo efeito antipsicótico desejado no tratamento;
- pelos efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias e hiperprolactinemia).

No caso da periciazina, sua atividade antidopaminérgica é de importância mediana: a atividade antipsicótica é moderada e os efeitos extrapiramidais são moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa não negligenciável, eventualmente desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas

- hipersensibilidade à periciazina e aos demais componentes do produto;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- antecedentes de agranulocitose;
- uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, piribedil, quinagolida), com exceção no caso de pacientes parkinsonianos (vide Interações Medicamentosas).

Contraindicações relativas

- lactantes (ver itens Gravidez e Lactação);
- ingestão de álcool;
- uso de sultoprida;
- uso de levodopa;
- uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol), no caso de pacientes parkinsonianos.

Devido à presença de sacarose no medicamento, este é contraindicado em caso de intolerância a frutose, síndrome de mal-absorção da glicose e galactose e de déficit na sucrase-isomaltase.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Acidente vascular cerebral: Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. NEULEPTIL deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.

Todo paciente deve ser informado que o aparecimento de febre, angina e de outra infecção requer que o médico seja informado imediatamente e que o controle do hemograma seja feito rapidamente. Em caso de modificação espontânea do último resultado (hiperleucocitose, granulopenia), a administração do tratamento deverá ser interrompida.

Síndrome maligna: em caso de hipertermia inexplicável, é imperativo suspender o tratamento, pois este pode ser um dos sinais da síndrome maligna que tem sido descrita com o uso de neurolépticos (palidez, hipertermia, alterações neurovegetativas caracterizadas por sialorreia, sudorese, taquicardia e instabilidade hemodinâmica, alteração da consciência e rigidez muscular). Os sinais de disfunção vegetativa como sudorese e instabilidade arterial, podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes. Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide Reações Adversas).

Exceto nas situações de emergência, é recomendado realizar um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

Com exceção de situações excepcionais, NEULEPTIL não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

O aparecimento inesperado de íleo paralítico caracterizado por distensão e dores abdominais requer medidas em caráter de urgência.

Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. Análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaram um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos seja variado, a maioria das mortes parecem ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, NEULEPTIL deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide Reações Adversas).

Em crianças, devido às aquisições cognitivas, é recomendado um exame clínico anual avaliando a capacidade de aprendizagem. A posologia será regularmente adaptada em função do estado clínico da criança. A administração do medicamento em crianças com menos de 6 anos de idade deve ser realizada somente em situações excepcionais.

Precauções

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com NEULEPTIL. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com NEULEPTIL devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento.

A absorção de álcool, assim como a administração de medicamentos contendo álcool em sua formulação, são fortemente desaconselhadas durante o tratamento.

Deve-se levar em consideração a presença de álcool na formulação do produto (vide Composição). A apresentação é desaconselhada em pessoas que tenham alterações hepáticas, em casos de alcoolismo, epilepsia, distúrbios cerebrais de origem traumática ou medicamentosa.

Devido à presença de álcool na formulação de NEULEPTIL, este medicamento pode causar doping.

Gravidez

Estudos experimentais em animais não demonstram evidência de efeito teratogênico. O risco teratogênico da periciazina não foi avaliado na espécie humana. Para outras fenotiazinas, os resultados de diferentes estudos epidemiológicos prospectivos são contraditórios no que concerne ao risco de malformação. Ainda não existem dados sobre as repercussões cerebrais fetais dos tratamentos neurolépticos prescritos ao longo da gravidez.

Em consequência, o risco teratogênico, se existe, parece pequeno. É razoável limitar a duração da prescrição durante a gravidez.

Se possível, é recomendável diminuir a posologia no final da gravidez ao mesmo tempo dos neurolépticos e dos antiparkinsonianos que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos. Este fato parece exigir do médico um período de vigilância das funções neurológicas e digestivas do recém-nascido.

Os seguintes efeitos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:

- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos, tais como: psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;
- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio (primeiras fezes eliminadas pelo recém-nascido), dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- distúrbios neurológicos tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.

Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com NEULEPTIL.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Na ausência de dados sobre a passagem para o leite materno, a amamentação é desaconselhada durante o tratamento com NEULEPTIL.

Populações especiais

A monitorização do tratamento da periciazina deve ser reforçada:

- em caso de pacientes epilépticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.
 - em caso de pacientes idosos: grande sensibilidade à hipotensão ortostática, sedação e outros efeitos extrapiramidais; constipação crônica (risco de íleo paralítico); eventual hipertrofia prostática.
- Devido à maior sensibilidade à sedação e hipotensão, indivíduos idosos devem ter precaução na administração de NEULEPTIL. No caso de pacientes idosos com demência, vide item Advertências.
- em caso de pacientes portadores de certas afecções cardiovasculares, devido aos efeitos quinidínicos, taquicardisantes e hipotensores desta classe de medicamentos.
 - em caso de insuficiência hepática e/ou renal graves, devido ao risco de acúmulo.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A atenção é requerida, particularmente para os condutores de veículos e operadores de máquinas, por causa do risco de sonolência ligado ao medicamento, sobretudo no início do tratamento.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Atenção diabéticos: NEULEPTIL contém açúcar (NEULEPTIL 4% contém: 373,75 mg/mL de sacarose líquida e 5 mg/mL de caramelo. NEULEPTIL 1% contém: 422,76 mg/mL de sacarose líquida e 0,589 mg/mL de caramelo).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente parkinsoniano: pois ocorre antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico, porém utilizar um anticolinérgico.
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

Associações desaconselhadas

- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e neurolépticos. Nos pacientes parkinsonianos, deve-se utilizar doses mínimas eficazes de qualquer dos dois medicamentos.
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) em pacientes parkinsonianos: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e neurolépticos. O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da “síndrome maligna dos neurolépticos”).

Associações que necessitam de cuidados

- protetores gastrintestinais de ação tópica (saís, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintestinais de ação tópica e os neurolépticos fenotiazínicos com intervalo (maior de 2 horas, se possível) entre eles.

Associações a serem consideradas

- anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensor e risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).
- guanetidina: inibe o efeito anti-hipertensor da guanetidina (inibição da penetração de guanetidina na fibra simpática, sítio de ação).
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H₁ sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopirâmida: potencializam os efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura da boca.

- outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição), barbitúricos, benzodiazepínicos, outros ansiolíticos além dos benzodiazepínicos (carbamatos, captodiamno, etifoxina), hipnóticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos H₁ sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno; talidomida: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NEULEPTIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade:

NEULEPTIL 1%: 24 meses a partir da data de fabricação.

NEULEPTIL 4%: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

NEULEPTIL 1%: líquido límpido, amarelo a castanho claro, com odor de menta.

NEULEPTIL 4%: líquido límpido, marrom, com odor de menta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administrar as gotas diluídas em água açucarada, por via oral.

NEULEPTIL 4%

Uso adulto:

Iniciar o tratamento com 5 gotas (5 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até se atingir a posologia média de 20 a 25 mg.

Estas posologias poderão ser alteradas, de modo a se conseguir a dose mínima eficaz para cada caso, a qual poderá ser mantida por vários meses.

As doses devem ser divididas em duas ou três tomadas, sendo conveniente reservar a sua maior parte para a noite.

Administrar o produto preferencialmente às refeições.

NEULEPTIL 1%

Uso pediátrico (acima de 3 anos):

Crianças até dez anos: iniciar o tratamento com 4 gotas (1 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até atingir a posologia média de 10 mg.

Crianças acima de dez anos: iniciar o tratamento com 8 gotas (2 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até se atingir a posologia média de 15 mg.

Estas posologias poderão ser alteradas, de modo a se conseguir a dose diária mínima eficaz para cada caso, a qual poderá ser mantida por vários meses.

As doses devem ser divididas em duas ou três tomadas, sendo conveniente reservar a sua maior parte para a noite.

Administrar de preferência às refeições.

Modo de usar:

- 1- Coloque o produto na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre (Figura 1).
- 2- Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco, para iniciar o gotejamento (Figura 2).

Figura 1

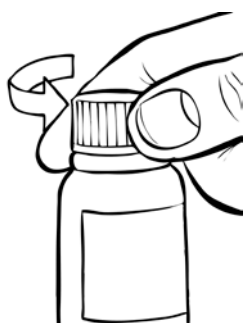


Figura 2



Não há estudos dos efeitos de NEULEPTIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Pacientes Idosos: o início do tratamento deve ser feito com 2 gotas de NEULEPTIL 4% (2 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até se atingir a posologia média de 15 mg.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Com doses mais baixas

Distúrbios neurovegetativos:

- Hipotensão ortostática.

Efeitos anticolinérgicos como secura da boca, constipação e até íleo paralítico (vide Advertências e Precauções), distúrbios de acomodação, risco de retenção urinária.

Alterações neuropsíquicas:

- Sedação ou sonolência, mais marcante no início do tratamento;
- Indiferença, reações de ansiedade e variação do estado de humor.

Com doses mais elevadas

Discinesias precoces: torcicolos espasmódicos, crises oculóginas, trismo;

Discinesias tardias, que sobrevêm de tratamentos prolongados. Os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar agravamento;

Síndrome extrapiramidal:

- Acinética, com ou sem hipertonia, e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- Hipercinético-hipertônica, excitomotor;
- Acatisia.

Alterações endócrinas e metabólicas:

- Hiperprolactinemia: amenorreia, galactorreia, ginecomastia, impotência e frigidez;
- Ganho de peso;
- Desregulação térmica;
- Hiperglicemia, intolerância à glicose.

Raramente e dose-dependente

Problemas cardíacos:

- Risco de prolongamento do intervalo QT.

Mais raramente e não dose-dependentes

Alterações cutâneas:

- Reações cutâneas alérgicas;
- Fotossensibilização.

Problemas hematológicos:

- Agranulocitose excepcional: recomenda-se a realização de hemogramas regularmente;
- Leucopenia;
- Anemia;
- Eosinofilia.

Alterações oftalmológicas:

- Depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido ao acúmulo do medicamento, em geral sem alterar a visão.

Outros problemas observados:

- Positivização dos anticorpos antinucleares sem lupus eritematoso clínico;
- Síndrome maligna dos neurolépticos (vide Precauções e Advertências);
- Icterícia colestática e lesão hepática, principalmente do tipo colestática ou mista;
- Priapismo;
- Houveram relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide Advertências e Precauções), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos;
- Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide Advertências e Precauções).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Síndrome parkinsoniana gravíssima e coma.

O tratamento sintomático, sob vigilância respiratória e cardíaca contínua (risco de prolongamento do intervalo QT) deverá ser mantido até a recuperação do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.1300.0303

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



Código da bula IB130711B

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/05/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4.CONTRA-INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 10 MG/ML SOL OR PED CT FR VD CGT X 20 ML

**NEULEPTIL®
(periciazina)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido
10 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

NEULEPTIL®
periciazina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 10 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

NEULEPTIL 10 mg:

Cada comprimido revestido contém 10 mg de periciazina.

Excipientes: amido de milho, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, estearato de magnésio e hipromelose.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado no tratamento de distúrbios do caráter e do comportamento, revelando-se particularmente eficaz no tratamento dos distúrbios caracterizados por autismo, negativismo, desinteresse, indiferença, bradipsiquismo, apragmatismo, suscetibilidade, impulsividade, oposição, hostilidade, irritabilidade, agressividade, reações de frustração, hiperemotividade, egocentrismo, instabilidade psicomotora e afetiva e desajustamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A periciazina oral e intramuscular vem sendo usada de maneira ampla na Europa para o tratamento de DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS e de caráter em adultos e crianças com uma variedade de diagnósticos, incluindo EPILEPSIA, epilepsia e psicose, psicoses agudas ou crônicas (outras que não a esquizofrenia), RETARDO MENTAL com ou sem atividade convulsiva, ou personalidade antissocial ou psicopata (Weir et al, 1968a; Deutsch et al, 1971c; Rajotte et al, 1966b; Itil & Wadud, 1975; Daneel, 1967a; Tischler et al, 1972b; Ananth et al, 1972b; Becker, 1981b; Anon, 1967d; Jenner, 1970c; Rasch, 1966d). No geral, o medicamento mostrou-se eficaz nesses pacientes, com os efeitos mais relatados sendo observados em sintomas de agitação, hostilidade, excitação e resposta social comprometida. Alguns pacientes refratários a outros neurolépticos responderam (Rajotte et al, 1966b). No entanto, muitos estudos eram em desenho não controlado (aberto), e os estudos abertos e controlados geralmente incluíram populações heterogêneas (ex. pacientes com esquizofrenia ou retardo mental), pacientes cujo diagnóstico foi uma doença bem definida (ex. pessoas “subnormais”), ou ambos.

Os estudos limitados relataram benefícios da periciazina oral em pacientes com ansiedade, demência, estados de confusão aguda (ex. *delirium tremens*) e síndrome cerebral orgânica (Anon, 1967d; Jenner, 1970c; Rasch, 1966d).

A periciazina oral demonstrou eficácia no tratamento de esquizofrenia em inúmeros estudos controlados e não controlados (St Jean et al, 1967b; Rasch, 1966d; Jenner, 1970c; Ananth & Ban, 1977b; Anon, 1967d; Deutsch et al, 1971c; Becker, 1981b; Itil & Wadud, 1975).

Além disso, para a eficácia geral, periciazina pode apresentar maior especificidade do que as fenotiazinas para a agressividade, excitação, agitação e hostilidade em pacientes esquizofrênicos (Itil & Wadud, 1975; Becker, 1981b).

A periciazina oral fornece terapia de manutenção eficaz em esquizofrênicos livres de sintomas, taxas de relapso significativamente reduzidas em comparação ao placebo (Nishikawa et al, 1984c).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.

Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:

- pelo efeito antipsicótico desejado no tratamento;
- pelos efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias e hiperprolactinemia).

No caso da periciazina, sua atividade antidopaminérgica é de importância mediana: a atividade antipsicótica é moderada e os efeitos extrapiramidais são moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa não negligenciável, eventualmente desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas

- hipersensibilidade à periciazina e aos demais componentes do produto;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- antecedentes de agranulocitose;
- uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, piribedil, quinagolida), com exceção no caso de pacientes parkinsonianos (vide Interações Medicamentosas).

Contraindicações relativas

- lactantes (ver itens Gravidez e Lactação);
- ingestão de álcool;
- uso de sultoprida;
- uso de levodopa;
- uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol), no caso de pacientes parkinsonianos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Acidente vascular cerebral: Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. NEULEPTIL deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.

Todo paciente deve ser informado que o aparecimento de febre, angina e de outra infecção requer que o médico seja informado imediatamente e que o controle do hemograma seja feito rapidamente. Em caso de modificação espontânea do último resultado (hiperleucocitose, granulopenia), a administração do tratamento deverá ser interrompida.

Síndrome maligna: em caso de hipertermia inexplicável, é imperativo suspender o tratamento, pois este pode ser um dos sinais da síndrome maligna que tem sido descrita com o uso de neurolépticos (palidez, hipertermia, alterações neurovegetativas caracterizadas por sialorreia, sudorese, taquicardia e instabilidade hemodinâmica, alteração da consciência e rigidez muscular). Os sinais de disfunção vegetativa como sudorese e instabilidade arterial, podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes. Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide Reações Adversas).

Exceto nas situações de emergência, é recomendado realizar um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

Com exceção de situações excepcionais, NEULEPTIL não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

O aparecimento inesperado de íleo paralítico caracterizado por distensão e dores abdominais requer medidas em caráter de urgência.

Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. Análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade

aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, NEULEPTIL deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide Reações Adversas).

Precauções

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com NEULEPTIL. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com NEULEPTIL devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento.

A absorção de álcool, assim como a administração de medicamentos contendo álcool em sua formulação, são fortemente desaconselhadas durante o tratamento.

Gravidez

Estudos experimentais em animais não demonstram evidência de efeito teratogênico. O risco teratogênico da periciazina não foi avaliado na espécie humana. Para outras fenotiazinas, os resultados de diferentes estudos epidemiológicos prospectivos são contraditórios no que concerne ao risco de malformação. Ainda não existem dados sobre as repercussões cerebrais fetais dos tratamentos neurolépticos prescritos ao longo da gravidez.

Em consequência, o risco teratogênico, se existe, parece pequeno. É razoável limitar a duração da prescrição durante a gravidez.

Se possível, é recomendável diminuir a posologia no final da gravidez ao mesmo tempo dos neurolépticos e dos antiparkinsonianos que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos. Este fato parece exigir do médico um período de vigilância das funções neurológicas e digestivas do recém-nascido.

Os seguintes efeitos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:

- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos, tais como: psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;
- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio (primeiras fezes eliminadas pelo recém-nascido), dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- distúrbios neurológicos tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.

Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com NEULEPTIL.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Na ausência de dados sobre a passagem para o leite materno, a amamentação é desaconselhada durante o tratamento com NEULEPTIL.

Populações especiais

A monitorização do tratamento da periciazina deve ser reforçada:

- em caso de pacientes epilépticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.

- em caso de pacientes idosos: grande sensibilidade à hipotensão ortostática, sedação e outros efeitos extrapiramidais; constipação crônica (risco de íleo paralítico); eventual hipertrofia prostática.

Devido à maior sensibilidade à sedação e hipotensão, indivíduos idosos devem ter precaução na administração de NEULEPTIL. No caso de pacientes idosos com demência, vide item Advertências.

- em caso de pacientes portadores de certas afecções cardiovasculares, devido aos efeitos quinidínicos, taquicardizantes e hipotensores desta classe de medicamentos.

- em caso de insuficiência hepática e/ou renal graves, devido ao risco de acúmulo.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A atenção é requerida, particularmente para os condutores de veículos e operadores de máquinas, por causa do risco de sonolência ligado ao medicamento, sobretudo no início do tratamento.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente parkinsoniano: pois ocorre antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico, porém utilizar um anticolinérgico.
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

Associações desaconselhadas

- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e neurolépticos. Nos pacientes parkinsonianos, deve-se utilizar doses mínimas eficazes de qualquer dos dois medicamentos.
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) em pacientes parkinsonianos: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e neurolépticos. O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da “síndrome maligna dos neurolépticos”).

Associações que necessitam de cuidados

- protetores gastrintestinais de ação tópica (saís, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintestinais de ação tópica e os neurolépticos fenotiazínicos com intervalo (maior de 2 horas, se possível) entre eles.

Associações a serem consideradas

- anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensor e risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).
- guanetidina: inibe o efeito anti-hipertensor da guanetidina (inibição da penetração de guanetidina na fibra simpática, sítio de ação).
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H₁ sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: potencializam os efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura da boca.
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição), barbitúricos, benzodiazepínicos, outros ansiolíticos além dos benzodiazepínicos (carbamatos, captodiano, etifoxina), hipnóticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos H₁ sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno; talidomida: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NEULEPTIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos revestidos redondos com coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administrar os comprimidos com líquido, por via oral.

Iniciar o tratamento com meio comprimido (5 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até se atingir a posologia média de 20 a 25 mg.

Estas posologias poderão ser alteradas, de modo a se conseguir a dose mínima eficaz para cada caso, a qual poderá ser mantida por vários meses. As doses devem ser divididas em duas ou três tomadas, sendo conveniente reservar a sua maior parte para a noite. Administrar o produto preferencialmente às refeições.

Não há estudos dos efeitos de NEULEPTIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais

Pacientes Idosos: o início do tratamento deve ser feito com 2 gotas de NEULEPTIL solução oral 4% (2 mg) por dia, durante os três primeiros dias, aumentando-se gradativamente as doses diárias, até se atingir a posologia média de 15 mg.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$)

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$)

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$)

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$)

Com doses mais baixas

Distúrbios neurovegetativos:

- Hipotensão ortostática.

Efeitos anticolinérgicos como secura da boca, constipação e até íleo paralítico (vide Advertências e Precauções), distúrbios de acomodação, risco de retenção urinária.

Alterações neuropsíquicas:

- Sedação ou sonolência, mais marcante no início do tratamento;
- Indiferença, reações de ansiedade e variação do estado de humor.

Com doses mais elevadas

Discinesias precoces: torcicolos espasmódicos, crises oculóginas, trismo;

Discinesias tardias, que sobrevêm de tratamentos prolongados. Os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar agravamento;

Síndrome extrapiramidal:

- Acinética, com ou sem hipertonia, e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- Hipercinético-hipertônica, excitomotor;
- Acatisia.

Alterações endócrinas e metabólicas:

- Hiperprolactinemia: amenorreia, galactorreia, ginecomastia, impotência e frigidez;
- Ganho de peso;
- Desregulação térmica;
- Hiperglicemia, intolerância à glicose.

Raramente e dose-dependente

Problemas cardíacos:

- Risco de prolongamento do intervalo QT.

Mais raramente e não dose-dependentes

Alterações cutâneas:

- Reações cutâneas alérgicas;
- Fotossensibilização.

Problemas hematológicos:

- Agranulocitose excepcional: recomenda-se a realização de hemogramas regularmente;
- Leucopenia;
- Anemia;
- Eosinofilia.

Alterações oftalmológicas:

- Depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido ao acúmulo do medicamento, em geral sem alterar a visão.

Outros problemas observados:

- Positivização dos anticorpos antinucleares sem lupus eritematoso clínico;
- Síndrome maligna dos neurolépticos (vide Advertências e Precauções);
- Icterícia colestática e lesão hepática, principalmente do tipo colestática ou mista;
- Priapismo;
- Houveram relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide Advertências e Precauções), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos;
- Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide Advertências e Precauções).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Síndrome parkinsoniana gravíssima e coma.

O tratamento sintomático, sob vigilância respiratória e cardíaca contínua (risco de prolongamento do intervalo QT) deverá ser mantido até a recuperação do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.1300.0303

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB130711B

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/05/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014		10458 -MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20