

PIPORTIL[®] L4
(palmitato de pipotiazina)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável 25 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.

Piportil® L4

palmitato de pipotiazina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável: caixa com 3 ampolas de 1 mL ou caixa com 1 ampola de 4 mL.

USO INTRAMUSCULAR. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável de PIPORTIL L4 contém 25 mg de palmitato de pipotiazina.

Excipiente: óleo de gergelim.

1. INDICAÇÕES

- Psicoses crônicas.
- Psiquiatria infantil.
- Manifestações de agressividade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários estudos documentaram a eficácia do palmitato de pipotiazina na esquizofrenia crônica, em muitos casos permitindo serviços de base comunitária para pacientes anteriormente internados, e possibilitando uma terapia eficaz em pacientes que não toleram ou não respondem ao tratamento com decanoato ou enantato de flufenazina (Anon, 1983a; Villeneuve & Fontaine, 1980b; Singh & Saxena, 1979c; Imlah & Murphy, 1985a; Albert et al, 1980c; Bechelli & Hetem, 1981a; Gallant et al, 1975; Villeneuve et al, 1972).

A pipotiazina parece ser mais benéfica na melhoria da socialização de pacientes esquizofrênicos (Brown-Thomsen, 1973a; Schlosberg & Shadmi, 1978a; Singh & Saxena, 1979c; Johnston & Niesink, 1979; Burch & Ayd, 1983a). O medicamento também tem sido benéfico na melhora de sintomas de agressividade, irritabilidade, distorção da percepção, agitação, desorganização conceitual e estado alucinatório. O medicamento produziu melhora quando adicionado à terapia de agente antipsicótico oral em pacientes não aderentes ou não responsivos. Doses habituais de prevenção de recaída são de 100 a 175 miligramas por via intramuscular aplicadas mensalmente; no entanto, doses de até 600 miligramas por via intramuscular, aplicadas mensalmente, têm sido administradas em alguns pacientes resistentes a doses mais baixas, sem aumento de efeitos colaterais.

O palmitato de pipotiazina foi eficaz em 5 de 7 pacientes com esquizofrenia crônica, tratados com doses de 75 a 200 miligramas por via intramuscular a cada 3 a 4 semanas, por períodos de 2 a 8 anos (média de 6,3 anos) (Villeneuve & Fontaine, 1980b). Recaídas sem psicopatologia ativa foram relatadas em 5 pacientes, enquanto que outros dois foram considerados falhas no tratamento. Sintomas extrapiramidais ocorreram em 7 pacientes em algum momento durante a terapia; no entanto, eles foram considerados leves e foram controlados com medicação antiparkinsoniana. A pipotiazina foi avaliada por períodos de 1 a 39 meses, em 48 pacientes com esquizofrenia crônica (Bechelli & Hetem, 1981a). Os pacientes receberam 12,5 a 100 miligramas por via intramuscular, mensalmente, para avaliar a terapia de manutenção em uma clínica particular. Os pacientes foram avaliados para sintomatologia florida, melhora nas relações sociais e familiares e retorno às atividades normais. Grande melhora foi relatada em 39% dos pacientes com melhora moderada em 55% dos pacientes que receberam terapia ininterrupta.

Administração de longo prazo de palmitato de pipotiazina (75 miligramas a cada 4 semanas) foi relatada como eficaz na manutenção de resposta clínica em 11 pacientes esquizofrênicos, durante um período médio de dez anos e nove meses (Imlah & Murphy, 1985a).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PIPORTIL L4 é um neuroléptico fenotiazínico de ação prolongada; seu princípio ativo é a pipotiazina “biotransformada”, liberada lenta e progressivamente, por hidrólise do éster, a partir do local de aplicação da injeção.

A principal diferença entre pipotiazina e o éster palmítico encontra-se na farmacocinética que permite a substituição da forma oral administrada diariamente para a forma injetável, administrada a cada 4 semanas.

PIPORTIL L4 é eliminado como pipotiazina biotransformada na urina e, sobretudo nas fezes através da excreção biliar.

Os ésteres de pipotiazina apresentam as seguintes propriedades características de pipotiazina, que contribuem para sua eficácia terapêutica:

- forte ação sobre os processos psicóticos;
- efeito sedativo leve.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade ao palmitato de pipotiazina e aos demais componentes do produto;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- doença de Parkinson;
- história de agranulocitose e porfiria;
- associação com levodopa (vide Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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. PIPORTIL L4 deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.

Síndrome neuroléptica maligna: o tratamento com PIPORTIL L4 deve ser imediatamente descontinuado em caso de febre inexplicada, pois a mesma pode ser um dos sinais da síndrome neuroléptica maligna descrita com o uso de neurolépticos, cujas manifestações clínicas incluem: palidez, hipertermia e alterações do sistema nervoso autônomo.

Embora este efeito dos neurolépticos possa ser de origem idiossincrática, a desidratação ou danos cerebrais orgânicos são fatores predisponentes.

Em caso de febre ou infecção, é recomendável a realização de hemograma devido à possibilidade de agranulocitose.

Deve-se iniciar o tratamento com PIPORTIL L4 em pacientes hospitalizados com a administração de doses baixas, prosseguindo o tratamento ambulatorial apenas sob rigorosa vigilância médica.

Deve-se realizar rigorosa vigilância clínica e eventualmente eletroencefalografia em pacientes epiléticos, devido a possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno.

Durante o tratamento com PIPORTIL L4 é altamente desaconselhável o uso de bebidas alcoólicas.

PIPORTIL L4 pode ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que absolutamente necessitam de terapia neuroléptica.

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.

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, PIPORTIL L4 deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide Reações Adversas).

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com PIPORTIL L4. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com PIPORTIL L4 devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide Reações Adversas).

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

Gravidez

Estudos experimentais em animais não têm demonstrado evidências de potencial teratogênico. A teratogenicidade da pipotiazina ainda não foi avaliada em seres humanos. Assim como ocorre com outras fenotiazinas, os resultados de diferentes estudos epidemiológicos prospectivos são contraditórios no que concerne ao risco de malformação. Ainda não existem dados a respeito do efeito sobre o desenvolvimento cerebral fetal provocado pela administração de neurolépticos durante a gravidez. Consequentemente, o potencial teratogênico, se existe, parece ser pequeno. Recomenda-se, portanto, limitar a duração do tratamento com PIPORTIL L4 durante a gestação.

Se possível, é recomendável no final da gravidez a diminuição da dose de neurolépticos (especialmente daqueles com atividade prolongada) e antiparkinsonianos, que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos.

As funções neurológicas e gastrintestinais do recém-nascido devem ser monitorizadas.

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

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, 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 PIPORTIL L4.

Lactação

Na ausência de estudos sobre a passagem de pipotiazina para o leite materno, desaconselha-se a lactação durante o tratamento com PIPORTIL L4.

Populações especiais

Deve-se ter cautela quando do uso de PIPORTIL L4 em:

- idosos, devido à sua maior susceptibilidade à hipotensão ortostática e à sedação. Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A 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.
- pacientes com doença cardiovascular grave, devido às alterações dos parâmetros hemodinâmicos (especialmente hipotensão) e eletrofisiológicos;
- pacientes com insuficiência hepática e/ou renal devido ao risco de superdosagem.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes, especialmente aqueles que dirigem veículos ou operam máquinas, devem ser advertidos sobre o risco de sonolência associado ao uso deste medicamento, principalmente no início do tratamento.

Durante o tratamento com PIPORTIL L4, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações Contraindicadas:

- levodopa: há antagonismo recíproco entre levodopa e neurolépticos. Pacientes com síndrome extrapiramidal recebendo tratamento neuroléptico não devem ser tratados com levodopa, pois esta pode causar inibição e perda da atividade neuroléptica. Um agente anticolinérgico deve ser usado para substituí-la. Em caso de necessidade de tratamento com neurolépticos em pacientes parkinsonianos tratados com levodopa, deve-se interromper o tratamento com levodopa, visto que a mesma pode agravar as alterações psicóticas e não apresenta ação sobre os receptores bloqueados pelos neurolépticos.

Associações Desaconselhadas:

- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. Deve-se evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.
- guanetidina e substâncias relacionadas: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina devido à inibição da penetração da guanetidina nas fibras simpáticas (seu local de ação). Usar outro medicamento anti-hipertensivo.
- sultoprida: risco aumentado de arritmias ventriculares, particularmente “torsade de pointes”, devido aos efeitos eletrofisiológicos adicionais.

Associações a Serem Consideradas:

- anti-hipertensivos (todos): Aumento adicional na atividade anti-hipertensiva e risco de hipotensão ortostática. Para guanetidina, vide Associações Desaconselhadas.
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), a maioria dos anti-histamínicos H₁, barbitúricos, benzodiazepínicos, ansiolíticos não-benzodiazepínicos, clonidina e substâncias relacionadas: aumento da depressão do sistema nervoso central que pode ter sérias consequências, especialmente na condução de veículos e operação de máquinas.
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, a maioria dos anti-histamínicos H₁, medicamentos antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopirâmida: agravamento dos efeitos atropínicos indesejáveis (como retenção urinária, constipação, secura da boca, etc).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PIPORTIL L4 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

Solução oleosa límpida, de coloração amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento geralmente é iniciado no hospital, porém também pode ser iniciado em pacientes ambulatoriais. Em muitos casos, a administração de PIPORTIL L4 é seguida após tratamento neuroléptico oral. Em pacientes que não receberam previamente tratamento neuroléptico, deve ser

testada a tolerância a neurolépticos maiores (tanto com a forma oral ou pela via intramuscular). Apenas seringas de vidro devem ser utilizadas, devido à presença do componente oleoso da formulação. As ampolas devem ser administradas exclusivamente pela via intramuscular profunda; não deve ser administrado por via intravenosa.

Adultos:

A dose inicial é de 100 mg, administrada por via intramuscular.

Crianças:

De 2 a 6 anos: dose média inicial de 12,5 mg (0,5 mL) por via intramuscular.

De 6 a 12 anos: dose média inicial de 25 mg (1 mL) por via intramuscular.

Acima de 12 anos: dose média inicial entre 75 e 100 mg (entre 3 e 4 mL) por via intramuscular.

O intervalo médio entre as injeções, tanto para adultos como para crianças é de 30 dias. As doses acima descritas serão ajustadas de acordo com a resposta individual, podendo ser aumentadas ou diminuídas.

Populações especiais

Idosos, pacientes com epilepsia, encefalopatia, alcoolismo ou desequilíbrio psicológico: a dose administrada deve ser inicialmente baixa (aproximadamente 25 mg) e gradualmente aumentada se necessário.

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):

A intensidade de certas reações adversas varia de acordo com as propriedades farmacológicas do neuroléptico em particular.

Com doses mais baixas

Alterações do sistema nervoso autônomo:

- Hipotensão ortostática;
- Efeitos anticolinérgicos como secura da boca, constipação, problemas de acomodação visual, retenção urinária.

Reações neuropsiquiátricas:

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

Com doses mais elevadas

Discinesias precoces (torcicolo espasmódico, crises oculóginas, trismo, etc). Podem ocorrer discinesias tardias como consequência de tratamentos prolongados. Medicamentos antiparkinsonianos anticolinérgicos são inativados e podem exacerbar os sintomas.

Síndrome extrapiramidal:

- Acinesia com ou sem hipertonia, aliviada parcialmente com o uso de medicamentos antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- Hipercinese-hipertonia, excitação motora;
- Acatisia.

Alterações endócrinas e metabólicas:

- Impotência, frigidez;
- Hiperprolactinemia: amenorreia, galactorreia, ginecomastia;
- Aumento de peso;
- Irregularidade no controle térmico;
- Hiperglicemia, alteração de tolerância à glicose.

Mais raramente e não dependente da dose

Reações cutâneas:

- Reações cutâneas alérgicas;
- Fotossensibilização.

Alterações hematológicas:

- Raramente agranulocitose: recomenda-se a monitorização regular do hemograma;
- Leucopenia.

Alterações oftalmológicas:

- Redução do tônus ocular;
- Depósitos acastanhados no segmento anterior do olho, devido ao acúmulo do medicamento, geralmente sem causar efeitos sobre a visão.

Outros problemas observados:

- Desfalecimento, palpitações e congestão nasal;
- Sorologia positiva para anticorpos antinucleares sem lupus eritematoso clínico;
- Possibilidade de icterícia colestática;
- Houveram relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide Precauções e Advertências), 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).
- Intolerância à glicose, hiperglicemia (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

Superdosagem pode causar síndrome parkinsoniana grave e coma.
O tratamento deve ser sintomático e em unidade especializada.

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 1.1300.0299

Farm. Resp.: Sílvia 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

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada



IB130711C

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



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
25/06/2014		MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014		MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 3 AMP VD AMB X 1 ML 25 MG/ML SOL INJ CX 1 AMP VD AMB X 4 ML