

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Largactil 25 mg comprimidos recubiertos con película

Largactil 100 mg comprimidos recubiertos con película

Largactil 40 mg/ml gotas orales en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Largactil 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene de 25 mg de clorpromazina (corresponde a 28 mg de clorpromazina hidrocloreto).

Excipientes: almidón de trigo 25,13 mg, sacarosa 6 mg, lactosa monohidrato 24 mg, colorante amarillo anaranjado S (E-110) 0,054 mg.

Largactil 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene de 100 mg de clorpromazina (corresponde a 111,4 mg de clorpromazina hidrocloreto).

Excipientes: almidón de trigo 100,52 mg, sacarosa 24 mg, lactosa monohidrato 96 mg, colorante amarillo anaranjado S (E-110) 0,214 mg.

Largactil 40 mg/ml gotas orales en solución

Gotas orales en solución al 4% de clorpromazina.

Cada ml de solución oral contiene 40 mg de clorpromazina (corresponde a 44,58 mg de clorpromazina hidrocloreto).

Excipientes: sacarosa 200 mg; alcohol etílico (etanol) al 96% 97,37 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Largactil 25 mg: Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película son redondos, de color naranja, ranurados en una de las caras.

Largactil 100 mg: Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película son redondos, de color naranja, ranurados en una de las caras.

Largactil 40 mg/ml gotas: Gotas orales en solución.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Estados de agitación psicomotriz: psicosis agudas, crisis maniacas, accesos delirantes, síndromes confusionales, procesos psicogerátricos, etc.
- Procesos psicóticos: esquizofrenia, síndromes delirantes crónicos.

Curas de sueño.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología debe ser ajustada de forma individualizada para cada pacientes según su respuesta clínica y tolerancia.

Adultos:

En el adulto se administra generalmente 75-150 mg de clorpromazina en 3 tomas, cada 24 h. comenzando por dosis diarias débiles (25-50 mg) y aumentando progresivamente hasta alcanzar la posología útil. No sobrepasar los 300 mg/día, salvo casos particulares.

Población pediátrica:

En niños de 1 a 5 años, se administra 1 mg de clorpromazina por kg de peso y día. A partir de esta edad, 1/3 o 1/2 de la dosis del adulto, según el peso.

No utilizar en niños menores de un año.

Ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”: uso en población pediátrica.

Forma de administración

Vía oral.

Hay que tener en cuenta que 1 gota de Largactil gotas corresponde a 1 mg de clorpromazina.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo (clorpromazina) o fenotiazinas o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Niños menores de un año.
- Coma barbitúrico y etílico.
- Riesgo de glaucoma de ángulo agudo.
- Riesgo de retención urinaria ligada a problemas uretroprostáticos.
- Agentes dopaminérgicos (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- Antecedentes de agranulocitosis.
- Madres en periodo de lactancia (ver sección 4.6 “Embarazo y lactancia”).

- Alergia o intolerancia al gluten (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
- Citalopram, escitalopram.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se debe advertir a todos los pacientes que deben informar a su médico inmediatamente si experimentan fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca o cualquier otra infección, y someterse a un análisis completo de sangre. Se deberá interrumpir el tratamiento si se observa cualquier cambio importante (hiperleucocitosis, granulocitopenia) en este recuento.
- En los tratamientos prolongados se recomienda control oftalmológico (de la presión ocular) y hematológico.
- Síndrome neuroléptico maligno: En el caso de hipertermia inexplicable se interrumpirá el tratamiento ya que puede ser uno de los síntomas del síndrome neuroléptico maligno descrito con el tratamiento con neurolépticos, cuyas manifestaciones clínicas incluyen palidez, rigidez, hipertermia y trastornos vegetativos. Signos de inestabilidad autonómica, tales como hiperhidrosis y presión arterial irregular, pueden preceder al inicio de la hipertermia y pueden constituir signos premonitorios de este síndrome. Mientras que este efecto relacionado con los neurolépticos puede ser de origen idiosincrático, ciertos factores de riesgo tales como la deshidratación y daño cerebral parecerían indicar una predisposición.
- Accidente cerebrovascular: En ensayos clínicos randomizados frente a placebo llevados a cabo en una población de pacientes de edad avanzada con demencia y tratados con algunos fármacos antipsicóticos atípicos, se ha observado que el riesgo de episodios cerebrovasculares se triplica. Se desconoce el mecanismo por el que se produce el aumento de dicho riesgo. No se puede excluir el aumento de este riesgo con otros fármacos antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Largactil debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares.
- Prolongación del intervalo QT: Los neurolépticos fenotiazínicos pueden potenciar la prolongación del intervalo QT que incrementa el riesgo de comienzo de arritmias ventriculares graves de tipo torsades de pointes, hecho que es potencialmente fatal (muerte súbita). La prolongación QT se exagera, en particular, en presencia de bradicardia, hipocalemia y prolongación QT congénita o adquirida (por ejemplo inducida por medicamentos, ver sección 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Si la situación clínica lo permite deben realizarse evaluaciones médicas y de laboratorio para excluir posibles factores de riesgo, antes de iniciar el tratamiento con un agente neuroléptico, y cuando se considere necesario durante el tratamiento (ver sección 4.8. “Reacciones adversas”).
- Donde clínicamente sea posible, antes de la administración debe asegurar la ausencia de algunos factores que favorecen el comienzo de arritmias ventriculares:
 - bradicardia menor de 55 latidos por minuto;
 - hipocalemia;
 - intervalo QT prolongado congénito;
 - tratamiento en curso con cualquier medicamento que podría inducir bradicardia marcada (<55 latidos por minuto), hipocalemia, depresión de la conducción intracardiaca o prolongación QT (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).Con la excepción de casos de emergencia se recomienda que la evaluación inicial con los pacientes que están recibiendo neurolépticos debe incluir una ECG.
- Pacientes con Parkinson: Este medicamento no debe administrarse a los pacientes con la enfermedad de Parkinson, excepto en circunstancias excepcionales (ver sección 4.5).

- El uso concomitante de clorpromazina con litio, otros agentes que prolongan el intervalo QT, y agentes antiparkinsonianos dopaminérgicos, no está recomendado (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- El inicio del íleo paralítico, potencialmente indicado por hinchazón abdominal y dolor, debe ser tratado como una emergencia (ver sección 4.8 “Reacciones adversas”).
- Pacientes de edad avanzada con demencia: Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, presentan un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados por placebo (con una duración modal de 10 semanas), con una gran parte de los pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamento era aproximadamente del 4,5 %, en comparación con una tasa aproximadamente del 2,6 % en el grupo de placebo.

Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueran variadas, la mayor parte de las muertes parece que fueron de origen cardiovascular (p.ej., la insuficiencia cardiaca, la muerte súbita) o infeccioso (p.ej., la neumonía). Estudios observacionales sugieren que, de la misma manera que con el tratamiento con medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad.

No está claro hasta qué punto, los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al medicamento antipsicótico o a algunas de las características de los pacientes.

Se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y se debe considerar como una alternativa otro medicamento antipsicótico en las siguientes situaciones:

- Toxicidad hepática grave: Se ha notificado toxicidad hepática grave, resultando a veces en muerte, con el uso de clorpromazina. Se deben instruir a los pacientes o cuidadores para que notifiquen inmediatamente signos y síntomas tales como astenia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal o ictericia a un médico. Se deben poner en marcha inmediatamente investigaciones incluyendo un examen clínico y la evaluación biológica de la función hepática (ver sección 4.8 “Reacciones adversas”).
- Eosinofilia: La presencia de eosinofilia puede indicar una reacción alérgica a la clorpromazina. Se debe realizar un examen clínico completo y repetir un recuento sanguíneo completo (CBC por sus siglas en inglés) con recuento diferencial para confirmar la presencia de eosinofilia (ver sección 4.8 “Reacciones adversas”).
- Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos: Se han notificado reacciones a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser amenazantes para la vida o mortales, en asociación con el tratamiento con clorpromazina. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar estrechamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe discontinuar la clorpromazina inmediatamente y no se debe reiniciar.
- Tromboembolismo venoso: Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, algunas veces con

desenlace fatal, con medicamentos antipsicóticos. Por lo tanto, Largactil debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo (ver sección 4.8 “Reacciones adversas”).

- Se ha notificado hiperglucemia o intolerancia a la glucosa en pacientes que reciben tratamiento con Largactil. Aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus o con factores de riesgo para padecer diabetes y que comiencen a tomar Largactil, deben recibir durante el tratamiento un control adecuado de su glucemia (ver sección 4.8 “Reacciones adversas”).
- Utilizar Largactil con prudencia en:
 - Pacientes parkinsonianos.
 - Pacientes de edad avanzada (sedación, hipotensión).
 - Afecciones cardiovasculares graves (hipotensión).
 - Insuficiencia renal y/o hepática (riesgo de sobredosis).
 - Pacientes con antecedentes de enfermedad hepática.
- Las poblaciones siguientes debe controlarse estrechamente después de la administración de clorpromazina:
 - Los enfermos epilépticos deben monitorizarse estrechamente (vigilancia clínica y EEG) debido a que clorpromazina puede disminuir el umbral epileptógeno. Se debe discontinuar el tratamiento si ocurren ataques epilépticos.
 - Pacientes de edad avanzada presentando una susceptibilidad exacerbada a la hipotensión ortostática, sedación y efectos extrapiramidales; estreñimiento crónico (riesgo de íleo paralítico), y potencialmente hipertrofia prostática.
 - Pacientes que presentan ciertas formas de enfermedades cardiovasculares, dado que esta clase de medicamentos tiene efectos del tipo de la quinidina y pueden inducir taquicardia e hipotensión.
 - Pacientes con fallo hepático y/o renal grave debido al riesgo de acumulación.
- Se advierte encarecidamente a los pacientes que no deben consumir alcohol o medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento (ver sección 4.5).

Uso en población pediátrica:

- Dado que existe un impacto potencial en la función cognitiva, los niños deben someterse a un examen clínico anual para evaluar su capacidad de aprendizaje. La dosis debe ajustarse regularmente en función del estado clínico del niño.
- El uso de la solución oral en niños menores de 6 años está reservado para circunstancias excepcionales en una unidad especializada.
- Los comprimidos están contraindicados en niños menores de 6 años debido al riesgo de asfixia.
- No utilizar en niños menores de 1 año (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”).

Advertencia sobre excipientes:

Largactil 25 mg y 100 mg comprimidos recubiertos con película:

- Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Estos medicamentos contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

- Estos medicamentos contienen niveles muy bajos de gluten (procedente de almidón de trigo) lo que debe ser tenido en cuenta en el tratamiento de los pacientes celíacos.

Un comprimido de Largactil 100 mg no contiene más de 26 ppm de gluten (10,05 microgramos de gluten).

Un comprimido de Largactil 25 mg no contiene más de 26 ppm de gluten (2,51 microgramos de gluten).

Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento (ver sección 4.3).

- Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Largactil 40 mg/ml gotas orales en solución:

- Este medicamento contiene 12% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 97,37 mg/ml. Cada gota contiene 2,5 mg de etanol (alcohol). Este medicamento es perjudicial para personas que padecen de alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

- Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Puede producir caries.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

- Medicamentos dopaminérgicos (quinagolida, cabergolina), sin incluir agentes antiparkinsonianos dopaminérgicos, están contraindicados (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”): antagonismo recíproco del agente dopaminérgico y neuroléptico.
- Citalopram y escitalopram están contraindicados.

Combinaciones no recomendadas

- Medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos (amantadina, bromocriptina, cabergolina, levodopa, lisurida, pergolida, piribedil, ropinirol) no están recomendados: antagonismo recíproco de los agentes antiparkinsonianos y neurolépticos (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). El síndrome extrapiramidal neuroléptico inducido debe ser tratado con un anticolinérgico mejor que con un agente antiparkinsoniano dopaminérgico (los receptores dopaminérgicos bloqueados por los neurolépticos).
- Levodopa: levodopa y neurolépticos presentan un antagonismo recíproco. En pacientes con Parkinson, se recomienda el uso de las dosis mínimas de cada medicamento.
En el caso de aparición de síndrome extrapiramidal inducido por la administración de neurolépticos no se utilizará levodopa sino que se utilizará un anticolinérgico.
- Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT: hay un aumento del riesgo de arritmias cuando se usa concomitantemente clorpromazina con medicamentos que prolongan el intervalo QT (incluyendo algunos antiarrítmicos, y otros antipsicóticos incluyendo sultoprida) y medicamentos que pueden producir desequilibrio electrolítico (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
 - Antiarrítmicos: quinidina, procainamida, amiodarona, mibefradil.

- Antibióticos: eritromicina, cotrimoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, azitromicina, ketoconazol, pentamidina.
 - Fármacos que actúan sobre la motilidad gastrointestinal: cisapride.
 - Hipolipemiantes: probucol.
 - Otros agentes psicotrópicos: antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, haloperidol y otras fenotiazinas.
 - Otros agentes: organofosforados y vasopresina.
- Alcohol: la ingestión de alcohol potencia el efecto sedante de los neurolépticos (ver sección 4.7 “Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas”). Cambios en el estado de alerta pueden hacer que la conducción y el manejo de maquinaria sea peligroso. Las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contengan alcohol deben evitarse (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
- Litio (altas dosis de neurolépticos): la administración conjunta de litio y clorpromazina puede producir un síndrome confusional, hipertensión e hiperreflexia, ocasionalmente con un aumento rápido de concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
- Guanetidina: se produce una disminución del efecto antihipertensivo de la guanetidina.
- Sultoprida: hay mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, especialmente “torsade de pointes” al haber adición de los efectos electrofisiológicos.

Combinaciones que requieren precaución

- Antidiabéticos: la administración concomitante de dosis altas de clorpromazina (100 mg/día) y agentes antidiabéticos puede producir elevación de los niveles de azúcar en sangre (disminución de la liberación de insulina).
Se debe advertir al paciente y aconsejar aumentar la auto-monitorización de los niveles de sangre y orina. Si es necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético durante y después de la discontinuación del tratamiento neuroléptico.
- Agentes gastrointestinales tópicos (sales, óxidos e hidróxidos de aluminio, magnesio y calcio): producen una disminución de la absorción gastrointestinal de los neurolépticos fenotiazínicos. No se deben administrar neurolépticos fenotiazínicos de forma simultánea con agentes tópicos gastrointestinales. Se aconseja tomarlos, al menos con 2 horas de diferencia.
- 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 inhibidores moderados (como methoxsalen, mexiletina, contraceptivos orales, fenilpropanolamina, tiabendazol, vemurafenib, zileuton), lleva a un aumento de las concentraciones de clorpromazina en plasma. Por lo tanto, los pacientes pueden experimentar alguna reacción adversa dosis-dependiente a clorpromazina.
- Las fenotiazinas como la clorpromazina son inhibidores potentes de CYP2D6. Hay una posible interacción farmacocinética entre los inhibidores de CYP2D6, como fenotiazinas y sustratos de CYP2D6. La co-administración de clorpromazina con amitriptilina / amitriptilinoxido, un sustrato de CYP2D6, puede conducir a un aumento de los niveles plasmáticos de amitriptilina / amitriptilinoxido. Se debe monitorizar a los pacientes por las reacciones adversas dosis-dependientes asociadas con amitriptilina / amitriptilinoxido.

Combinaciones a tener en consideración:

- Antihipertensivos: potenciación del efecto antihipertensivo y del riesgo de hipotensión ortostática (efectos aditivos).

- Otros depresores del sistema nervioso central: sedantes, derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), barbitúricos, antihistamínicos H1, hipnóticos, ansiolíticos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos diferentes de las benzodiazepinas, antidepresivos sedantes, agentes antihipertensivos centrales, clonidina, metadona. Al administrar este tipo de productos concomitantemente con Largactil se producirá un mayor efecto depresor del sistema nervioso central. Un cambio en el estado de alerta puede hacer peligroso conducir u operar con máquinas.
- Atropina y otras sustancias atropínicas: antidepresivos tipo imipramina, antihistamínicos H1, sedantes, agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida, producen una adición de las reacciones adversas de tipo atropínico como retención urinaria, sequedad de boca y estreñimiento.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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.

Los datos procedentes de estudios epidemiológicos disponibles en niños expuestos en el útero a Largactil no pueden excluir el riesgo de malformaciones congénitas ni trastornos del neurodesarrollo.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de Largactil durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos a menos que los posibles beneficios superen los posibles riesgos.

Si el tratamiento es necesario para asegurar el equilibrio psíquico maternal, el tratamiento se debe iniciar y continuar a la dosis efectiva durante todo el embarazo.

Se han notificado los siguientes efectos adversos (en la etapa de vigilancia de post-comercialización) en recién nacidos expuestos a fenotiazinas durante el tercer trimestre de embarazo:

- varios grados de trastornos respiratorios incluyendo desde taquipnea a distrés respiratorio, bradicardia e hipotonía, más frecuentemente cuando se administran conjuntamente con otros medicamentos como psicotrópicos o antimuscarínicos.
- signos relacionados con las propiedades atropínicas de fenotiazinas como íleo meconial, excreción retardada del meconio, dificultad en el inicio de la lactancia, distensión abdominal, taquicardia.
- los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluyendo clorpromazina) durante el tercer trimestre de embarazo tienen el riesgo de sufrir reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos alimenticios. Consecuentemente, se debe monitorizar cuidadosamente y se recomienda también tratar de forma apropiada a los recién nacidos de madres en tratamiento con Largactil.

Lactancia

La clorpromazina se excreta en la leche materna. Debido a los efectos adversos graves que puede producir en el lactante, la lactancia no está recomendada durante el tratamiento. El médico debe valorar sustituir la lactancia materna por lactancia artificial o la interrupción del tratamiento con clorpromazina.

Fertilidad

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 (ver sección 4.8 “Reacciones adversas”), debida a la interacción con receptores dopaminérgicos. En los hombres, los datos sobre las consecuencias de la hiperprolactinemia en relación con la fertilidad, son insuficientes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Largactil actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias utilizadas en esta sección son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $1 < 10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**
Frecuencia no conocida: leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia.
- **Trastornos del sistema inmunológico**
Frecuencia no conocida: lupus eritematoso sistémico, anticuerpos antinucleares positivos (pueden ser vistos sin evidencia de enfermedad clínica).
- **Trastornos endocrinos**
Frecuentes: hiperprolactinemia, amenorrea.
Frecuencia no conocida: galactorrea, ginecomastia, disfunción eréctil, trastornos de excitación sexual en la mujer.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**
Muy frecuentes: aumento de peso.
Frecuentes: intolerancia a la glucosa (ver sección 4.4).
Frecuencia no conocida: hiperglucemia (ver sección 4.4), hipertrigliceridemia, hiponatremia, secreción inapropiada de la hormona antidiurética.
- **Trastornos psiquiátricos**
Frecuentes: ansiedad.
Frecuencia no conocida: letargia, alteración del humor.
- **Trastornos de sistema nervioso**
Muy frecuentes: sedación y somnolencia (particularmente al empezar el tratamiento), discinesia, discinesia tardía (que aparece particularmente en algunos pacientes en tratamiento prolongado con neurolépticos; puede ocurrir después de la discontinuación del neuroléptico y resolverse después de la reintroducción del tratamiento o si se aumenta la dosis), acatisia, síndrome extrapiramidal que cede

generalmente con el uso de antiparkinsonianos anticolinérgicos. No se conoce un tratamiento eficaz y los anticolinérgicos pueden incluso agravarlo.

Frecuentes: hipertonía, convulsión.

Frecuencia no conocida: discinesias agudas (tortícolis, crisis oculógiras, trismus) que pueden ser corregidas con antiparkinsonianos anticolinérgicos, aquinesia, hiperquinesia, síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4).

- **Trastornos oculares**

Frecuencia no conocida: trastorno de la acomodación (vinculado a efectos anticolinérgicos), depósitos pigmentarios en el segmento anterior del ojo causado por la acumulación del medicamento pero generalmente sin impacto en la vista.

- **Trastornos cardiacos**

Frecuentes: intervalo QT del electrocardiograma prolongado, que puede desencadenar arritmia ventricular (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, Torsade de pointes, paro cardiaco, muerte súbita / muerte cardiaca súbita (con posibles causas de origen cardiaco, así como casos de muerte súbita inexplicable en pacientes que reciben neurolépticos fenotiazínicos (ver sección 4.4).

- **Trastornos vasculares**

Muy frecuentes: hipotensión ortostática (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolia pulmonar, (a veces mortal) y trombosis venosa profunda con medicamentos antipsicóticos (ver sección 4.4).

- **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: sequedad de boca, estreñimiento (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: íleo paralítico (ver sección 4.4), colitis isquémica, obstrucción intestinal, necrosis gastrointestinal (a veces mortal), colitis necrotizante (a veces mortal), perforación intestinal (a veces mortal).

- **Trastornos hepatobiliares**

Frecuencia no conocida: daño hepático e ictericia colestásica. En algunas ocasiones se han notificado casos de daño hepático de tipo hepatocelular, colestásico y mixto con resultado de muerte en los pacientes tratados con clorpromazina (ver sección 4.4).

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuencia no conocida: dermatitis alérgica, reacción de fotosensibilidad (eritema, pigmentaciones), angioedema, urticaria.

- **Trastorno renales y urinarios**

Frecuencia no conocida: retención urinaria (ligada a los efectos anticolinérgicos).

- **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales**

Frecuencia no conocida: síntomas de abstinencia neonatal (ver sección 4.6).

- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Frecuencia no conocida: priapismo.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuencia no conocida: trastorno de la regulación de temperatura.

Los comprimidos pueden producir reacciones alérgicas porque contiene el colorante amarillo anaranjado (E-110) en la composición.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síndrome parkinsoniano gravísimo, convulsiones, coma.

No existe antídoto específico. En caso de intoxicación aguda, pueden administrarse medicamentos para controlar los síntomas, adecuados a la intensidad o a la persistencia de las perturbaciones funcionales y perfusiones venosas de analépticos cardiovasculares.

Además del tratamiento sintomático, se procederá a la monitorización continua respiratoria y cardíaca (por riesgo de prolongación del intervalo QT) hasta que se resuelva la condición del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos (neurolépticos): Fenotiazinas con cadena lateral alifática, código ATC: N05AA01.

La clorpromazina, primera sustancia en la que se descubrió la acción neuroléptica y antipsicótica, es una fenotiazina de cadena lateral alifática. La acción neuroléptica se manifiesta por la actividad sedante que reduce la psicomotricidad y las reacciones emocionales, de donde resulta su utilidad en los estados de agitación, agresividad y angustia de los enfermos mentales, especialmente en las psicosis agudas y crónicas. Asimismo, es fundamental la acción antipsicótica, que incide sobre el trastorno psicopatológico esencial de las psicosis; de ahí su efecto reductor sobre los trastornos del pensamiento, delirios, alucinaciones y en cierta medida sobre los llamados síntomas negativos (inhibición, pérdida de contacto, empobrecimiento afectivo). También posee la clorpromazina una actividad antiemética marcada y un efecto tranquilizante sobre la ansiedad.

De los efectos farmacológicos descritos se puede inferir que la clorpromazina posee sobre el sistema nervioso central un efecto depresor selectivo sobre determinados centros subcorticales (sistema reticular ascendente, sistema límbico e hipotálamo). Se acepta para la clorpromazina y otros neurolépticos que la acción neuroléptica y antipsicótica, así como el síndrome extrapiramidal propio de estos fármacos, se deben al bloqueo de los receptores de la dopamina en el sistema nervioso central. El efecto antipsicótico y el síndrome extrapiramidal estarían ligados al bloqueo dopaminérgico del sistema límbico y del cuerpo estriado, respectivamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La clorpromazina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal), aunque es sometida a metabolismo de primer paso, lo que conlleva una biodisponibilidad variable, aunque ésta no se ve afectada por la presencia de alimento.

En cuanto a su distribución, la clorpromazina se une a las proteínas en un porcentaje mayor del 90% y se distribuye a lo largo de todo el cuerpo, con un volumen de distribución de unos 20 litros/kg. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, la placenta y aparecer en la leche materna.

El metabolismo de esta fenotiazina es amplio encontrándose 12 metabolitos distintos. La mayor parte de ellos son eliminados en la orina transformados a forma conjugada y no conjugada y menos del 1% es excretado de forma inalterada. La semivida es variable cerca de las 30 horas.

La eliminación es por vía urinaria y heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Valores de DL₅₀: En el ratón: 50 mg/kg por vía intravenosa, 75 mg/kg por vía oral. En la rata: 25 mg/kg por vía intravenosa, 500 mg/kg por vía oral. En el conejo: 15 mg/kg por vía intravenosa.

En la rata, la administración de clorpromazina por vía oral, durante un mes, no ha provocado ninguna diferencia significativa de la mortalidad en relación con animales testigos, con dosis diarias inferiores o iguales a 54 mg/kg (dosis que representa alrededor de 1/10 de la DL₅₀).

En el perro, la administración diaria de diversas dosis (12, 36, 54 y 81 mg/kg) de clorpromazina, por vía oral, durante un mes, no provoca ninguna mortalidad ni signos relevantes de toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Largactil 25 mg comprimidos y 100 mg comprimidos recubiertos con película:

Núcleo:

Lactosa monohidrato,
almidón de trigo (con gluten),
sacarosa,
sílice coloidal hidratada,
estearato de magnesio.

Recubrimiento:

acetobutil ricinoleato,
anhídrido acético,
colorante amarillo anaranjado S (E-110),
barniz de zeína,
alcohol etílico (etanol) al 96%,
agua purificada.

Largactil 40 mg/ml gotas orales en solución:

alcohol etílico (etanol) al 96%,
sacarosa,
ácido cítrico monohidrato,
glicerol,
esencia de menta,
glicirrizato de amonio,
colorante caramelo (E-150),
agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

Se desconocen.

6.3. Periodo de validez

Largactil 25 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años

Largactil 100 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años

Largactil 40 mg/ml gotas orales en solución: 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Largactil 25 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 50 comprimidos

Largactil 100 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 30 comprimidos

Largactil 40 mg/ml gotas orales en solución: frasco de 30 ml

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Largactil 40 mg/ml gotas orales en solución: Con el objeto de facilitar y obtener una correcta dosificación, el frasco lleva incorporado un cuentagotas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/Josep Pla, nº 2
08019 – Barcelona
(España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Largactil 25 mg comprimidos recubiertos con película: N° Reg: 23665

Largactil 100 mg comprimidos recubiertos con película: N° Reg: 42934

Largactil 40 mg/ml gotas orales en solución: N° Reg: 23661

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Largactil 25 mg comprimidos recubiertos con película
4 Junio 1955 / Octubre 2009

Largactil 100 mg comprimidos recubiertos con película
15 Abril 1966 / April 2011

Largactil 40 mg/ml gotas orales en solución
4 Junio 1955 / Octubre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020