

Leponex[®]

(clozapina)

Mylan Laboratórios Ltda.

comprimido

25 mg / 100 mg

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LEPONEX®

clozapina

ATENÇÃO

Leponex® pode causar agranulocitose. Seu uso deve ser limitado a pacientes:

- com esquizofrenia que sejam não responsivos ou intolerantes aos medicamentos antipsicóticos convencionais, ou pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que estão em risco de comportamento suicida recorrente (vide “Indicações”);
- que apresentam antes do início do tratamento valores normais de leucócitos $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e contagem total de neutrófilos $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$);
- e nos quais se possam realizar controles hematológicos periódicos. Recomenda-se que a frequência da contagem de glóbulos brancos seja SEMANAL nos seis primeiros meses de tratamento e QUINZENAL após esses seis primeiros meses. O monitoramento deve continuar durante o tratamento e por 4 semanas após a descontinuação de Leponex® (vide “Advertências e Precauções”).

Foram relatados casos isolados de miocardite (com ou sem eosinofilia) especialmente, mas não exclusivamente, no primeiro mês de tratamento com Leponex®.

Miocardite, cardiomiopatas e/ou outras disfunções cardiovasculares foram relatadas em pacientes que desenvolveram taquicardia persistente, acompanhada de outros sinais ou sintomas de falência cardíaca (por exemplo, dor torácica, taquipneia e arritmias). Nesses casos, recomenda-se uma avaliação urgente por um cardiologista para a confirmação do diagnóstico de miocardite, pericardite e/ou disfunções cardiovasculares.

O uso de clozapina é contraindicado em pacientes com doença cardíaca grave. Os médicos prescritores devem observar rigorosamente as medidas de segurança necessárias para o uso de Leponex®. Nos casos em que existir suspeita de toxicidade cardíaca causada por Leponex® (por exemplo, miocardite e cardiomiopatia), o tratamento com clozapina deve ser imediatamente descontinuado e pacientes que apresentaram miocardite induzida pelo uso de Leponex® não devem ser novamente expostos ao medicamento.

Os médicos prescritores devem cumprir plenamente com todas as medidas de segurança necessárias. Em cada consulta, o paciente que recebe Leponex® deverá ser lembrado de contatar imediatamente o médico se começar a desenvolver qualquer tipo de infecção. Particular atenção deve ser dada a queixa de sintomas de gripe, como febre ou dor de garganta e outras evidências de infecção, o qual pode ser indicativo de neutropenia (vide “Advertências e Precauções”).

Em caso de febre, dor de garganta, feridas em região oral, anal e/ou pele ou qualquer tipo de infecção, procure seu médico IMEDIATAMENTE.

Leponex® deve ser dispensado sob rigorosa supervisão médica em concordância com as recomendações oficiais (vide “Advertências e Precauções”).

APRESENTAÇÕES

Leponex® 25mg – embalagem contendo 20 comprimidos

Leponex® 100mg – embalagem contendo 30 comprimidos

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Leponex® contém 25 mg ou 100 mg de clozapina.

Excipientes: estearato de magnésio, dióxido de silício, povidona, talco, amido e lactose monoidratada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- **Esquizofrenia resistente ao tratamento**

Leponex® é indicado em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento, isto é, pacientes com esquizofrenia que não respondem ou são intolerantes a outros antipsicóticos.

Ausência de resposta define-se como a ausência de melhora clínica satisfatória, apesar do uso de no mínimo dois antipsicóticos, em doses adequadas, por um período de tempo adequado.

Intolerância define-se como a impossibilidade de obtenção de melhora clínica adequada com os antipsicóticos clássicos, em função da ocorrência de reações adversas neurológicas graves e intratáveis (reações adversas extrapiramidais ou discinesia tardia).

- **Risco de comportamento suicida recorrente**

Leponex® é indicado na redução do risco de comportamento suicida recorrente em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, quando considerados sob risco de repetir o comportamento suicida, baseado no histórico e estado clínico recente. O comportamento suicida refere-se às ações de um paciente que se colocam em risco alto de morte.

- **Psicose durante a doença de Parkinson**

Leponex® é indicado em transtornos psicóticos ocorridos durante a doença de Parkinson, quando o tratamento padrão não obteve resultado satisfatório.

O resultado insatisfatório do tratamento padrão define-se como a ausência do controle dos sintomas psicóticos e/ou o início da deterioração motora funcionalmente inaceitável ocorrida após tomadas as seguintes medidas:

- Retirada da medicação anticolinérgica incluindo antidepressivos tricíclicos;
- Tentativa de redução da dose do medicamento antiparkinsoniano com efeito dopaminérgico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Estudos clínicos na esquizofrenia resistente ao tratamento^{1,2,3}**

Clozapina Estudo 16

A eficácia de Leponex® foi avaliada em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, paralelo comparativo de clozapina versus clorpromazina, em pacientes hospitalizados para tratamento de esquizofrenia resistente. Os participantes do estudo eram pacientes do sexo masculino ou feminino, com idades entre 18 e 65 anos, diagnosticados com esquizofrenia e classificados de acordo com os critérios do Manual Estatístico de Doenças (DSM)-II. Após um período inicial de 14 dias, 151 pacientes foram

aleatoriamente designados para um dos dois “braços” do tratamento (75 no grupo da clozapina e 76 no grupo da clorpromazina).

Após um período placebo inicial de até 14 dias, os pacientes receberam dose diária individualizada de clozapina (150-900 mg) ou clorpromazina (300 - 1.800 mg). A duração do tratamento foi de 28 dias com uma extensão opcional de até 28 dias.

Entre os participantes do estudo, 92 eram do sexo masculino e 59 eram do sexo feminino com uma idade mediana de 30 anos e uma duração mediana da doença atual de cerca de dois meses. A eficácia foi avaliada através da medição da alteração média do valor basal em pontuações na Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), Impressão Clínica Global (CGI) e da Escala de Observação de Enfermeiros de Avaliação Hospitalar (NOSIE - 30).

Itens BPRS: Ao longo do estudo, e no ponto final, os pacientes que usaram clozapina tiveram um início de ação mais rápido e apresentaram melhora significativa nos itens BPRS comparado com os pacientes que utilizaram clorpromazina. Na 1ª semana, a clozapina foi estatisticamente superior à clorpromazina em dois itens avaliados: retardo motor (com uma variação média de 0,67 para clozapina versus 0,12 para a clorpromazina; $p < 0,05$) e afeto embotado (com uma variação média de 0,93 para a clozapina versus 0,34 para a clorpromazina; $p < 0,01$). Na 2ª semana, melhora estatisticamente significativa do isolamento emocional (com uma variação média de 1,48 para clozapina versus 0,98 para a clorpromazina; $p < 0,01$) e conteúdo incomum de pensamento (com uma variação média de 2,06 para a clozapina versus 1,45 para clorpromazina; $p < 0,05$), foram observados em pacientes que receberam clozapina. Na semana 3, a clozapina foi estatisticamente superior em 7 dos 18 itens BPRS avaliados de acordo com os critérios BPRS. Ao final do estudo, a clozapina mostrou melhora estatisticamente significativa em cada item avaliado com diferenças observadas em 12 de todos os itens avaliados durante o estudo. Ao longo do estudo, havia apenas 4 itens, (preocupação somática, grandiosidade comportamental, alucinação e desorientação), onde a clozapina não foi estatisticamente superior pelo menos uma vez.

Fatores BRS e CGI: até a 2ª semana, diferenças estatisticamente significativas favorecendo a clozapina foram observadas na Pontuação BPRS total e mantida durante toda a duração do estudo. Testes de eficácia comparativa no ponto final mostraram que a clozapina é significativamente melhor para todos os cinco fatores avaliados (ansiedade/depressão (0,85 vs 0,54; $p < 0,05$), anergia (1,15 vs 0,72; $p < 0,001$), o pensamento perturbação (1,80 vs 1,28; $p < 0,01$), ativação (1,34 vs 0,89; $p < 0,01$), e desconfiança/hostilidade (1,26 vs 0,74; $p < 0,01$)). No ponto final, a clozapina mostrou melhora estatisticamente significativa na alteração média na Pontuação Total (22,53 para a clozapina vs 14,64 para clorpromazina; $p < 0,001$) e CGI (1,95 para a clozapina vs 1,33 para a clorpromazina; $p < 0,01$).

Fatores da Escala de Observação por Enfermeiros de Pacientes Internados (NOSIE): exceto para a competência social, os pacientes que utilizaram clozapina geralmente melhoraram de acordo com a avaliação pelos enfermeiros da ala. Diferenças estatisticamente significativas favoreceram a clozapina na melhora da irritabilidade na 3ª semana (alteração média de 6,28 para a clozapina vs 0,67 para clorpromazina; $p < 0,01$) e na 4ª semana (alteração média de 6,84 para a clozapina vs 1,36 para clorpromazina; $p < 0,05$). Para a maioria dos fatores (e particularmente para o escore total), não havia evidência clara de um início precoce de benefício terapêutico com a clozapina, confirmando os dados BPRS, embora sem diferença estatística observada. Resultados das análises finais mostram que a clozapina foi superior à clorpromazina para os seguintes fatores NOSIE: de Interesse Social (alteração média de 4,14 para a clozapina vs 3,24 para clorpromazina), Asseio Pessoal (alteração média de 3,19 para a clozapina vs 2,26 para clorpromazina), Irritabilidade (alteração média de 3,04 para a clozapina vs 0,60 para clorpromazina) e Manifestação de Psicose (alteração média de 6,32 para a clozapina vs 4,24 para clorpromazina), bem como Escore Total (alteração média de 20,54 para clozapina vs 16,66 para clorpromazina). Para resumir, a clozapina teve um início mais rápido de ação e sua superioridade se manteve ou melhorou ao longo da duração do estudo.

Clozapina Estudo 30

AR.04.01.22_VPS

Leponex

A eficácia de Leponex® foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos, de 6 semanas, comparativo da clozapina versus clorpromazina mais benzotropina. A população do estudo incluiu 319 pacientes resistentes ao tratamento de esquizofrenia, entre as idades de 18-60 anos, que se encontravam nos critérios para a esquizofrenia DSM-III, com uma história bem documentada de ser refratária ao tratamento. Pacientes elegíveis foram randomizados para receber clozapina em monoterapia (até 900 mg/dia) ou clorpromazina mais benzotropina (até 1800 mg/dia de clorpromazina, mais 6 mg/dia de benzotropina).

A eficácia foi avaliada utilizando a pontuação BPRS, escala de Impressão Clínica Global (CGI), e Escala de Observação por Enfermeiros de Pacientes Internados (NOSIE-30).

No final de seis semanas, a clozapina foi significativamente superior à clorpromazina em todos os sintomas "Positivos", "Negativos" e gerais da BPRS ($p < 0,001$), exceto "Grandiosidade" e "pontuação total de BPRS". Clozapina mostrou uma mudança significativamente superior na escala CGI em comparação com a clorpromazina a partir da 1ª semana ($p < 0,001$). A clozapina foi superior à clorpromazina em todos os seis fatores NOSIE-30 e totais ativos começando tanto na semana 1 ou 2 (valor p variando de $p < 0,05$ a $0,001$). A clozapina foi estatisticamente significativa nos seguintes fatores NOSIE, competência social, interesse social e asseio pessoal, e os ativos totais ($p < 0,001$), bem como irritabilidade e retardo motor ($p < 0,01$ e $p < 0,05$, respectivamente). Em resumo, a superioridade da clozapina não se limitava a um aspecto particular ou dimensão da psicopatologia; clozapina demonstrou amplo espectro de efeitos terapêuticos em todos os principais sinais e sintomas psicóticos.

- **Estudo clínico em risco de comportamento suicida recorrente**^{3,4}

Estudo InterSept

A eficácia da clozapina na redução do risco de comportamento suicida recorrente foi avaliada no Estudo Internacional da Prevenção do Suicídio (InterSePT), que foi um estudo prospectivo, randomizado, aberto, internacional, na comparação de grupos paralelos de clozapina versus olanzapina em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo (DSM-IV) considerados de risco para repetir o comportamento suicida, com duração de 24 meses.

Os pacientes preencheram um dos seguintes critérios:

- Eles tinham tentado o suicídio dentro dos 3 anos anteriores à sua avaliação inicial;
- Eles foram hospitalizados para evitar uma tentativa de suicídio dentro dos três anos antes da sua avaliação inicial;
- Eles demonstraram ideação suicida com sintomas depressivos dentro de 1 semana antes da sua avaliação inicial;
- Eles demonstraram ideação suicida de moderada a grave acompanhada de alucinações de comando para provocar autoferimento dentro de 1 semana antes da sua avaliação inicial.

Pacientes incluídos foram randomizados para tratamento com clozapina ou olanzapina em uma proporção aproximada de 1:1. A dosagem foi flexível, com dose inicial de clozapina sendo 12,5 mg duas vezes ao dia, titulada para cima para dose de 200-900 mg/dia. Pacientes que receberam olanzapina foram iniciados na dose de 5 mg por dia, titulada para cima para dose de 5-20 mg/dia.

A medida de eficácia primária era de (1) uma tentativa de suicídio significativa, incluindo um suicídio consumado, (2) hospitalização por risco de suicídio iminente (incluindo aumento do nível de vigilância de suicídio para os pacientes já hospitalizados), ou (3) piora da gravidade da ideação suicida, como demonstrado pelo "muito agravamento" ou "muito alto agravamento" da linha de base na escala de Impressão Clínica Global de Gravidade de Tendências Suicidas como avaliado pelo Psiquiatra a Cego (CGI-SS-PA). Objetivos secundários de eficácia:

- Avaliação do número de medida de eficácia primária em pacientes tratados com clozapina comparado com pacientes tratados com olanzapina;
- Comparação do risco de suicídio entre pacientes esquizofrênicos tratados com clozapina, em comparação ao risco dos pacientes tratados com olanzapina, medido pela porcentagem de pacientes que completaram suicídio, apresentaram tentativas de suicídio significativas, e foram submetidos a internações hospitalares por risco de suicídio iminente;

AR.04.01.22_VPS

Leponex

- Avaliação do número de intervenções de resgate necessárias para evitar suicídio em pacientes tratados com clozapina comparado às intervenções de resgate necessárias para pacientes tratados com olanzapina;
- Comparação da intensidade da ideação suicida entre pacientes tratados com clozapina e pacientes tratados com olanzapina, medidas pelas mudanças da linha de base na Escala de InterSept para pensamentos suicidas (ISST-BP) e no CGI-SS-BP (7 pontos e 5 pontos na escala), como avaliado pelo “psiquiatra a cego”.

Um total de 980 pacientes foram randomizados para o estudo e 956 receberam a medicação do estudo. A idade média dos pacientes que participaram do estudo foi de 37 anos (variando entre 18-69 anos). A maioria dos pacientes era da raça branca (71%), 15% eram negros, 1% oriental, e 13% foram classificados como sendo de "outras" raças.

A clozapina mostrou um efeito estatisticamente significativo de tratamento global comparado com a olanzapina para a medida de eficácia primária ($p = 0,0309$). Exame dos componentes indicou que o efeito do tratamento de eventos do tipo 1 foi estatisticamente significativo em favor da clozapina ($p = 0,0316$), com uma razão de risco de 0,76 (Intervalo de Confiança 95% (IC): 0,58 - 0,98). Da mesma forma, o efeito do tratamento para o Tipo 2 os eventos foram estatisticamente significativos em favor da clozapina ($p = 0,0388$) com uma razão de risco de 0,78 (95% IC: 0,61- 0,99) (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise primária: análise de múltiplos eventos do tempo até a primeira ocorrência dos eventos do Tipo 1 e Tipo 2 (população ITT)

Tipos de eventos ¹	Coefficiente de efeito do tratamento (Beta ^{2,3}) (SE)	Valor- p 2	Taxa de risco ^{2,3}	95% IC taxa de risco ²
Tipo 1	-0,280 (0,130)	0,0316	0,76	0,58 0,98
Tipo 2	-0,250 (0,121)	0,0388	0,78	0,61 0,99
Combinado	-0,265 (0,123)	0,0309	--	--

¹Evento tipo 1 = uma tentativa de suicídio significativa ou hospitalização por risco de suicídio iminente (incluindo aumento do nível de vigilância), confirmado pelo SMB.

Evento tipo 2 = piora da gravidade do suicídio como demonstrado na pontuação 7 (CGI-SS-BP), mudança na classificação da escala de 6 ou 7, ou pelo agravamento da gravidade implícita do suicídio como demonstrado pela ocorrência de um evento do tipo 1.

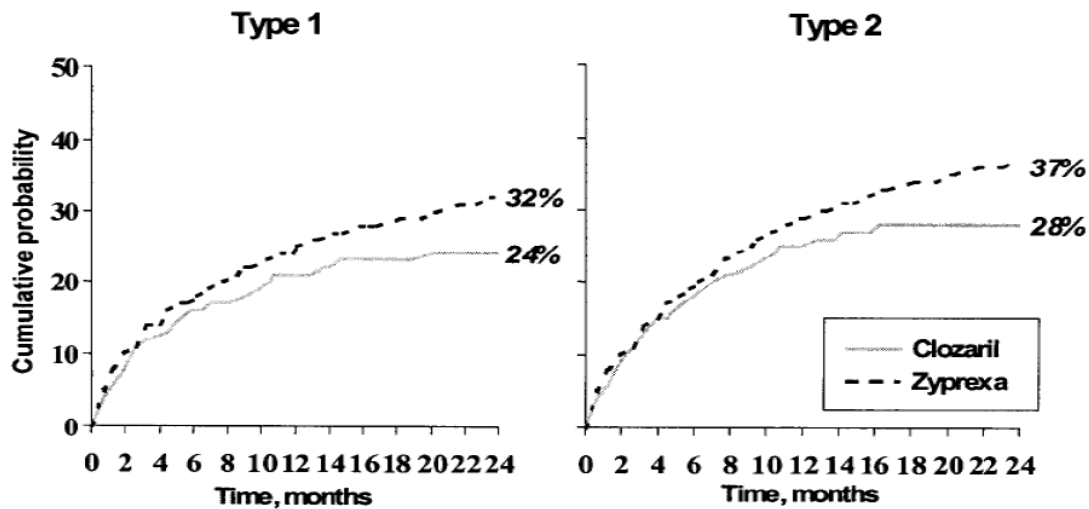
²Refere-se ao plano de análise estatística para obter informações sobre o cálculo destes parâmetros.

³Razão de risco < 1 e beta < 0 indica que Leponex[®] é melhor do que a olanzapina.

Probabilidade (erro padrão, EP) da experiência no evento do tipo 1 foi maior para os pacientes com olanzapina em comparação com pacientes com clozapina em todas as visitas. Na semana 104, o grupo de tratamento com clozapina demonstrou uma probabilidade significativamente menor de um evento em comparação ao grupo de tratamento com olanzapina (24% para a clozapina versus 32% para a olanzapina, 95% IC da diferença: 2%, 14%), Figura 1.

Da mesma forma, a probabilidade (EP) da experiência no evento tipo 2 foi maior para os pacientes com a olanzapina do que para pacientes com clozapina em todas as visitas. Na semana 104, o grupo de tratamento com clozapina demonstrou uma probabilidade significativamente menor de um evento em comparação com o grupo de tratamento com a olanzapina (28% para a clozapina versus 37% para a olanzapina, 95% IC da diferença: 2%, 15%), Figura 1.

Figura 1 - Kaplan-Meier – estimativa da probabilidade cumulativa de um evento do tipo 1 ou tipo 2



Em comparação com a olanzapina, a clozapina reduziu o risco de suicídio (medida por tentativas de suicídio e internações para prevenir o suicídio) em 24% ao longo de um período de 2 anos. Este efeito benéfico foi suportado por uma redução tanto no número total de eventos e no número de intervenções necessárias gravadas para prevenir o suicídio, incluindo o uso de antidepressivos e ansiolíticos como medicações concomitantes.

- **Estudo clínico em psicose na doença de Parkinson** ^{3,5}

Um estudo randomizado, duplo-cego, grupo paralelo, multicêntrico foi conduzido para comparar a eficácia de clozapina versus placebo para o tratamento de psicose em pacientes com doença de Parkinson (psicose induzida por medicamentos que não responde ao tratamento usual) e comparar o efeito da clozapina versus placebo em a relação à função motora dos pacientes com doença de Parkinson. Este estudo incluiu um período de quatro semanas de tratamento duplo-cego seguido por 12 semanas de tratamento aberto.

Participaram do estudo 60 pacientes do sexo masculino ou do sexo feminino (32 receberam a clozapina e 28 receberam o placebo), que preencheram os critérios de diagnóstico da doença de Parkinson idiopática (pelo menos dois dos critérios principais, ex.: tremor, rigidez, acinesia e resposta à L-dopa), tinha um estágio Hoehn e Yahr ≥ 2 e com os seguintes critérios de psicose induzida antiparkinsonianos:

- Os sintomas psicóticos por um período mínimo de duas semanas que exigem tratamento (≥ 4 para o item P1 ou P3 da Escala de Síndrome Positiva e Negativa; PANSS);
- Mini Mental do Estado Mental (MMSE) ≥ 20 ;
- Não melhora dos sintomas psicóticos ou deterioração da função motora inaceitável dentro de uma semana, apesar da conduta terapêutica usual;
- Escala de Impressão Clínica Global de Severidade (CGI-S) ≥ 4 .

Pacientes receberam clozapina ou placebo durante quatro semanas, começando com uma fase de titulação por mais de 10 dias até a dose máxima de 50 mg (Período 2). Todos os pacientes que completaram o Período 2, receberam clozapina (aberto) durante 12 semanas com a dosagem flexível de até 150 mg/dia (Período 3). Tentativa da retirada da clozapina (mais de uma semana) foi feita, com a visita de avaliação 3 semanas mais tarde (Período 4).

A eficácia foi avaliada principalmente através da avaliação da mudança do valor inicial do CGI-S no final do Período 2. Variáveis de eficácia secundárias incluíram a mudança da linha de base no subtotal positivo da PANSS no final do Período 2. História da doença, as avaliações psiquiátricas e neurológicas de base, mostraram apenas pequenas diferenças entre os dois grupos de tratamento.

Baseado na análise de intenção do tratamento (N = 60), a variação média na pontuação CGI-S foi significativamente maior no grupo de clozapina comparado ao grupo placebo (-1,8 contra -0,6; p = 0,001) no final de Período 2. Melhora significativa na pontuação CGI-S foi alcançado na 1ª semana e mantida em todos os momentos do Período 2 para o grupo da clozapina (Tabela 2).

Tabela 2 - CGI-S, mudança de linha de base da população ITT (Período 2)

Dias de avaliação	Leponex®	Placebo	Valores-p*
D7	-0,7 ± 1,06 (n=31)	-0,1 ± 0,66 (n=28)	0,0058
D14	-1,2 ± 1,08 (n=29)	-0,6 ± 1,22 (n=27)	0,0506
D21	-1,6 ± 1,31 (n=27)	-1,0 ± 1,28 (n=20)	0,099
D28	-2,0 ± 1,36 (n=27)	-0,8 ± 1,06 (n=20)	0,002
Final do Período 2	-1,8 ± 1,48 (n=32)	-0,6 ± 1,10 (n=28)	0,0010

No final do Período 2, a variação média no subtotal positivo de PANSS foi significativamente maior no grupo com clozapina do que no grupo placebo. Melhoria significativa no subtotal positivo de PANSS foi obtido na semana 1 e mantidos em todos os momentos subsequentes. Redução nos totais de itens individuais foram significativos no final do Período 2 para todos os itens, Tabela 3.

Tabela 3 - Subtotal positivo de PANSS, mudança da linha de base da população ITT (Período 2)

Dias de avaliação	Leponex®	Placebo	Valores-p*
D7	-3,0 ± 3,69 (n=31)	-0,3 ± 1,58 (n=28)	0,0007
D14	-4,3 ± 3,72 (n=29)	-1,0 ± 1,76 (n=27)	0,0001
D21	-5,7 ± 3,50 (n=27)	-1,3 ± 3,51 (n=20)	0,0001
D28	-6,4 ± 3,27 (n=27)	-1,1 ± 3,09 (n=20)	0,0001
Final do Período 2	-5,6 ± 3,89 (n=32)	-0,8 ± 2,76 (n=28)	0,0001

*Os valores-p estão baseados nos testes.

Pacientes tratados com clozapina durante o Período 2 continuaram a melhorar em ambos os parâmetros durante o Período 3. A melhora foi ligeiramente aumentando durante a administração prolongada no final do Período 3 para ambos os parâmetros de eficácia, CGI-S (alteração média para clozapina -2,5 vs -1,8 para o placebo) e PANSS (alteração média de -7,7 para clozapina vs -4,8 para o placebo).

Estes estudos demonstraram a eficácia da clozapina na redução dos sintomas psicóticos em pacientes de Parkinson. A melhora no critério CGI primário e subpontuação global positiva de PANSS foi significativamente maior para pacientes que receberam clozapina em comparação com pacientes que receberam placebo. Foram observadas diferenças significativas, logo na primeira semana de tratamento. Melhorias na psicose ocorrendo sem agravamento do parkinsonismo foram mantidas durante o período aberto para a clozapina.

Referências Bibliográficas

1. Clozapine Study 16. Double-blind comparative evaluation of efficacy and safety of oral clozapine vs. chlorpromazine in newly-admitted schizophrenic patients. 14 Aug 87.
2. Clozapine Study 30. clozapine in treatment-resistant schizophrenia: double-blind comparison versus chlorpromazine/benzotropine. 15 Jul 87.
3. 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Indications, dosage and administration, clinical studies. Novartis. 18 Oct 11, corrected 01-Mar-12.
4. Expert Report on the clinical documentation of the international suicide prevention trial (InterSePT, ABA 451). Novartis Parma AG. Basel, Switzerland. 04 Nov 02.
5. Clinical Study Report LEX-F-02. Double-blind, parallel-group, multicenter trial comparing the efficacy and tolerability of Leponex versus placebo in the management of drug-induced psychosis in Parkinson's disease (4 weeks double-blind treatment followed by 12 weeks open treatment period), Novartis Pharma S.A. Rueil-Malmaison Cedex, France. 29 Apr 99.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agente antipsicótico, código ATC N05A H02.

Mecanismo de ação

Leponex[®] tem demonstrado ser diferente dos antipsicóticos clássicos.

Em estudos farmacológicos experimentais, o composto não induz catalepsia nem inibe o comportamento estereotipado induzido por apomorfina ou anfetamina. Apresenta apenas fraca atividade bloqueadora de dopamina em receptores D₁, D₂, D₃ e D₅, mas demonstra elevada potência em receptores D₄, além de potente efeito antialfa-adrenérgico, anticolinérgico, anti-histamínico e inibidor da reação de alerta. Apresenta também propriedades antisserotoninérgicas.

Farmacodinâmica

Clinicamente, Leponex[®] produz sedação rápida e acentuada e exerce efeito antipsicótico em pacientes com esquizofrenia resistente a outros agentes antipsicóticos. Nesses pacientes, Leponex[®] é eficaz no alívio tanto de sintomas esquizofrênicos positivos como negativos em estudos de curto e longo prazo.

Leponex[®] é único no sentido de não produzir virtualmente nenhuma das reações extrapiramidais mais relevantes, como distonia aguda e discinesia tardia. Além disso, síndrome parkinsoniana como reação adversa e acatisia, são raras. Ao contrário dos antipsicóticos clássicos, clozapina produz pequena ou nenhuma elevação de prolactina, evitando, portanto, efeitos colaterais como ginecomastia, amenorreia, galactorreia e impotência.

Reações adversas potencialmente graves produzidas pelo tratamento com Leponex[®] são a granulocitopenia e a agranulocitose, com ocorrência estimada de 3% e 0,7%, respectivamente (vide “Advertências e precauções”).

Farmacocinética

- Absorção

A absorção da clozapina por via oral é de 90% a 95%; nem a velocidade ou extensão da absorção é influenciada pela ingestão de alimentos. A clozapina sofre metabolismo de primeira passagem moderado, o que resulta em biodisponibilidade absoluta de 50% a 60%.

- Distribuição

No estado de equilíbrio, quando administrada duas vezes ao dia, seus níveis plasmáticos máximos ocorrem, em média em 2,1 horas (variação: 0,4 a 4,2 horas), e o volume de distribuição é de 1,6 L/kg. A clozapina liga-se aproximadamente 95% as proteínas plasmáticas.

- Biotransformação/metabolismo

A clozapina é quase completamente biotransformada antes da excreção pela CYP1A2 e 3A4, e em certa medida pela CYP2C19 e 2D6. Dos metabólitos principais, somente o metabólito desmetilado apresenta atividade. Suas ações farmacológicas assemelham-se às da clozapina, mas são consideravelmente mais fracas e de duração mais curta.

- Eliminação

Sua eliminação é bifásica, com meia-vida terminal média de 12 horas (variação: de 6 a 26 horas). Após dose única de 75 mg, a meia-vida terminal foi de 7,9 horas, passando a 14,2 horas, quando se atingiu o estado de equilíbrio com doses diárias de 75 mg durante pelo menos 7 dias.

Somente traços do fármaco inalterado são detectados na urina e nas fezes. Aproximadamente 50% da dose administrada é excretada como metabólitos na urina e 30% nas fezes.

- Linearidade/não linearidade

Aumentos posológicos de 37,5 mg para 75 mg e 150 mg, administrados duas vezes ao dia, resultaram durante o estado de equilíbrio, em aumentos linearmente dose-proporcionais na área sob a curva de concentração plasmática/tempo (AUC) e nas concentrações plasmáticas máxima e mínima.

AR.04.01.22_VPS

Leponex

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos revelam que não há nenhum risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico (para toxicidade reprodutiva, vide “Advertências e precauções” e “Gravidez e lactação”).

- Mutagenicidade

A clozapina e/ou os metabólitos foram isentos de potencial genotóxico quando investigados em testes para indução de mutações genéticas, aberrações cromossômicas e danos primários de DNA no espectro de mutagenicidade in vitro. Da mesma maneira não foi observada nenhuma atividade genotóxica in vivo (testes de micronúcleo da medula óssea em camundongos).

- Carcinogenicidade

Em ratos Sprague-Dawley (CD) tratados sob uma dieta de 2 anos, as doses máximas toleradas de 35 mg/kg por dia de clozapina não demonstraram potencial carcinogênico. Da mesma forma, não se obteve evidência de efeitos tumorigênicos em dois estudos sob alimentação de 1,5 anos em camundongos Charles River (CD). No primeiro estudo, administraram-se doses orais de até 64 mg/kg/dia aos machos, e de até 75 mg/kg/dia às fêmeas. No segundo estudo, a dose mais elevada para ambos os sexos foi de 61 mg/kg por dia.

- Toxicidade na reprodução

Não se observou potencial embriotóxico ou teratogênico da clozapina em ratos ou coelhos com doses orais diárias de até 40 mg/kg. A fertilidade não foi afetada em ratos machos que receberam o mesmo fármaco durante um período de 70 dias antes do acasalamento.

Em ratas, a fertilidade, bem como o desenvolvimento pré e pós-natal da prole não foram prejudicados pelo tratamento oral de clozapina antecedente ao acasalamento (até 40 mg/kg/dia). Quando as ratas foram tratadas com a mesma dosagem durante o período mais tardio da gravidez e na lactação, as taxas de sobrevivência dos filhotes jovens das mães foram diminuídas, e tais filhotes mostraram-se hiperativos. Entretanto, não há nenhum efeito persistente no desenvolvimento dos filhotes após o desmame.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à clozapina ou a outros excipientes da formulação de Leponex[®];
- Pacientes incapazes de sofrerem hemogramas regulares;
- Pacientes com antecedentes de granulocitopenia/agranulocitose tóxica ou idiossincrática (com exceção de granulocitopenia/agranulocitose causadas por quimioterapia prévia);
- Transtornos hematopoiéticos;
- Epilepsia não controlada;
- Psicoses alcoólicas e tóxicas, intoxicação por drogas, afecções comatosas;
- Colapso circulatório e/ou depressão do SNC de qualquer origem;
- Transtornos renais ou cardíacos graves (miocardite, por exemplo);
- Hepatopatia ativa associada à náusea, anorexia ou icterícia, hepatopatia progressiva, insuficiência hepática;
- Íleo paralítico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com transtornos renais ou cardíacos graves (miocardite, por exemplo).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hepatopatia ativa associada à náusea, anorexia ou icterícia, hepatopatia progressiva, insuficiência hepática.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Medidas especiais de precauções

- Agranulocitose

Dada a possibilidade de ocorrer agranulocitose com o uso de Leponex[®], as seguintes medidas de precauções são imperiosas:

- Os fármacos que tenham reconhecidamente relevante potencial de depressão da medula óssea não devem ser utilizados concomitantemente com Leponex[®]. Além disso, a associação com antipsicóticos de ação prolongada deve ser evitada, em função da impossibilidade de se remover rapidamente do organismo esses medicamentos, que podem ser mielossuppressores, em situações em que isso seja necessário, como por exemplo, em caso de granulocitopenia;
- Os pacientes com história de transtornos primários na medula óssea podem receber o tratamento apenas se o benefício superar o risco. Esses pacientes devem ser avaliados cuidadosamente por um hematologista antes do início do tratamento com Leponex[®];
- Pacientes que apresentam baixa contagem de glóbulos brancos causada por neutropenia benigna étnica devem receber consideração especial e podem iniciar o tratamento com Leponex[®] após o consentimento de um hematologista.

Leponex[®] deve ser dispensado sob rigorosa supervisão médica conforme prescrito.

- Acompanhamento da contagem de glóbulos brancos e contagem total de neutrófilos

Deve-se realizar a contagem total e diferencial de glóbulos brancos dentro de 10 dias antes de se iniciar o tratamento com Leponex[®], para assegurar que somente pacientes com número normal de leucócitos (contagem de glóbulos brancos $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{L}$)) e de neutrófilos (contagem total de neutrófilos $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{L}$)) recebam o medicamento. Após o início do tratamento com Leponex[®], as contagens regulares de glóbulos brancos e de neutrófilos devem ser realizadas e monitoradas semanalmente nos primeiros seis meses de tratamento, e depois, a cada 15 dias durante o tratamento, e por 4 semanas após a completa retirada de Leponex[®].

Os médicos prescritores devem cumprir integralmente as medidas de segurança necessárias. A cada consulta, deve-se lembrar ao paciente que ele deve procurar o médico imediatamente se tiver início de algum tipo de infecção. Deve ser dada atenção especial em caso de queixas semelhantes à gripe assim como febre ou inflamação na garganta, ou outros sintomas de infecção que possa ser indicativo de neutropenia. Um exame hematológico diferencial deve ser realizado imediatamente se ocorrerem quaisquer sintomas ou sinais de infecção.

- Contagem baixa de glóbulos brancos e/ou contagem total de neutrófilos

Se durante as primeiras 18 semanas de tratamento com Leponex[®] houver redução na contagem de glóbulos brancos entre $3.500/\text{mm}^3$ a $3.000/\text{mm}^3$ e/ou redução na contagem total de neutrófilos entre $2.000/\text{mm}^3$ a $1.500/\text{mm}^3$, avaliações hematológicas devem ser realizadas pelo menos duas vezes por semana.

Após 18 semanas de tratamento com Leponex[®], avaliações hematológicas devem ser realizadas, pelo menos, duas vezes por semana, se a contagem de glóbulos brancos estiver reduzida entre $3.000/\text{mm}^3$ e $2.500/\text{mm}^3$ e/ou a contagem total de neutrófilos estiver reduzida entre $1.500/\text{mm}^3$ e $1.000/\text{mm}^3$.

Além disso, se a contagem de glóbulos brancos durante o tratamento com Leponex[®] apresentar uma redução substancial em relação ao valor inicial, deve-se repetir a contagem dos glóbulos brancos e uma contagem sanguínea diferencial deve ser realizada. Redução substancial é definida como a diminuição, de uma só vez, em 3.000 mm^3 ou mais de glóbulos brancos ou uma redução acumulada de 3.000 mm^3 no período de 3 semanas.

A descontinuação imediata de Leponex[®] é obrigatória se a contagem dos glóbulos brancos for inferior a $3.000/\text{mm}^3$ ou se a contagem total de neutrófilos for inferior a $1.500/\text{mm}^3$ durante as 18 primeiras semanas de tratamento ou se a contagem de glóbulos brancos for inferior a $2.500/\text{mm}^3$ ou a contagem total de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$ após as primeiras 18 semanas de tratamento. Deve-se realizar, então, diariamente a contagem de glóbulos brancos e contagem sanguínea diferencial e os pacientes devem ser

cuidadosamente observados em relação a sintomas de gripe ou a quaisquer outros sintomas que possam sugerir infecção. Após a descontinuação de Leponex[®], é necessária a realização de avaliações hematológicas até que ocorra a recuperação hematológica.

Se após a suspensão do uso de Leponex[®] e a contagem de glóbulos brancos cair abaixo de 2.000/mm³, e/ou a contagem total de neutrófilos cair abaixo de 1.000/mm³, o tratamento dessa condição deve ser orientado por um hematologista experiente. Se possível, o paciente deve ser encaminhado a um serviço especializado em hematologia, onde isolamento e administração de GM-CSF (fator estimulante de crescimento de granulócitos-macrófagos) ou de G-CSF (fator estimulante de crescimento de granulócitos) podem ser indicados. Recomenda-se interromper o uso de fator de crescimento quando a contagem de neutrófilos retornar a um número superior a 1.000/mm³.

Os pacientes cujos tratamentos com Leponex[®] forem interrompidos em decorrência de deficiências nos glóbulos brancos (conforme descrito acima) não devem voltar a utilizar Leponex[®].

Recomenda-se que os valores hematológicos sejam confirmados pela realização de duas contagens sanguíneas, realizadas em dois dias consecutivos; entretanto, Leponex[®] deve ser descontinuado após a primeira contagem.

Tabela 4: Monitoramento sanguíneo durante os primeiros 6 meses de tratamento com Leponex[®].

Contagem de células sanguíneas		Ação requerida
Contagem de glóbulos brancos/mm ³ (L)	Contagem total de neutrófilos/mm ³ (L)	
≥ 3.500 (≥ 3,5 x 10 ⁹)	≥ 2.000 (≥ 2,0 x 10 ⁹)	Continuar o tratamento com Leponex [®] .
Entre ≥ 3.000 e < 3.500 (≥ 3,0 x 10 ⁹ e < 3,5 x 10 ⁹)	Entre ≥ 1.500 e < 2.000 (≥ 1,5 x 10 ⁹ e < 2,0 x 10 ⁹)	Continuar o tratamento com Leponex [®] , amostragem sanguínea duas vezes por semana até a contagem estabilizar ou aumentar.
< 3.000 (< 3,0 x 10 ⁹)	< 1.500 (< 1,5 x 10 ⁹)	Interromper imediatamente o tratamento com Leponex [®] , amostragem sanguínea diária até a anormalidade hematológica ser resolvida, monitorar para infecção. Não reexpor o paciente.

Tabela 5: Monitoramento sanguíneo após os 6 meses de tratamento com Leponex[®].

Contagem de células sanguíneas		Ação requerida
Contagem de glóbulos brancos/mm ³ (L)	Contagem total de neutrófilos/mm ³ (L)	
≥ 3.000 (≥ 3,0 x 10 ⁹)	≥ 1.500 (≥ 1,5 x 10 ⁹)	Continuar o tratamento com Leponex [®] .
Entre ≥ 2.500 e < 3.000 (≥ 2,5 x 10 ⁹ e < 3,0 x 10 ⁹)	Entre ≥ 1.000 e < 1.500 (≥ 1,0 x 10 ⁹ e < 1,5 x 10 ⁹)	Continuar o tratamento com Leponex [®] , amostragem sanguínea duas vezes por semana até a contagem estabilizar ou aumentar.
< 2.500 (< 2,5 x 10 ⁹)	< 1.000 (< 1,0 x 10 ⁹)	Interromper imediatamente o tratamento com Leponex [®] , amostragem sanguínea diária até a anormalidade hematológica ser resolvida, monitorar para infecção. Não reexpor o paciente.

- No caso de interrupção do tratamento por motivos não hematológicos

Os pacientes que estiveram em tratamento com Leponex[®] por mais de 18 semanas e tenham interrompido o tratamento por mais de 3 dias, mas menos de 4 semanas, devem realizar a contagem dos glóbulos brancos e total de neutrófilos, semanalmente, por mais 6 semanas. Se não ocorrer anormalidade hematológica, pode ser retomado o monitoramento em intervalos não superiores a 4 semanas. Se o tratamento com Leponex[®] tiver sido interrompido por 4 semanas ou mais, é necessário o controle hematológico semanal nas 18 semanas seguintes do tratamento (vide “Posologia e modo de usar”).

Outras precauções

- Eosinofilia

No caso de eosinofilia, a descontinuação de Leponex[®] é recomendada se a contagem de eosinófilos for superior a 3.000/mm³. O tratamento deve ser reiniciado somente após a contagem de eosinófilos tenha sido reduzida a menos de 1.000/mm³.

- Trombocitopenia

No caso de trombocitopenia, a descontinuação de Leponex[®] é recomendada se a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/mm³.

- Distúrbios Cardiovasculares

Em pacientes que sofrem de doenças cardiovasculares (doenças cardiovasculares graves são listadas em Contraindicações), a dose inicial deve ser de 12,5 mg administrada uma vez no primeiro dia, e o aumento de dose deve ser lento e com acréscimos pequenos (vide “Posologia e modo de usar”).

Hipotensão ortostática, com ou sem síncope, pode ocorrer durante o tratamento com Leponex[®]. Raramente (cerca de um caso em 3.000 pacientes tratados com Leponex[®]) o colapso pode ser grave e acompanhado de parada respiratória ou cardíaca. Tais eventos têm maior probabilidade de ocorrer durante a titulação inicial em associação com o aumento rápido da dose; em ocasiões muito raras, eles ocorreram mesmo após a primeira dose. Portanto, os pacientes que iniciam o tratamento com Leponex[®] necessitam de rigorosa supervisão médica.

Miocardite e Cardiomiopatia, Taquicardia persistente em repouso, acompanhada de arritmias, falta de ar ou sinais e sintomas de falência cardíaca podem raramente ocorrer durante o primeiro mês de tratamento e muito raramente depois disso. A ocorrência destes sinais e sintomas necessita de um diagnóstico de avaliação urgente para miocardite, especialmente durante o período de titulação. Se o diagnóstico de miocardite for confirmado, o uso de Leponex[®] deve ser descontinuado. Houve relatos pós-comercialização de miocardite, incluindo casos fatais. Muito raramente, durante o tratamento, os mesmos sinais e sintomas podem reaparecer e estarem ligados à ocorrência de cardiomiopatia. Uma nova investigação deve ser realizada e caso o diagnóstico seja confirmado, o uso de Leponex[®] deve ser descontinuado a menos que os benefícios superem claramente os potenciais riscos para o paciente.

Em pacientes que são diagnosticados com cardiomiopatia durante o tratamento com Leponex[®], existe potencial para desenvolver insuficiência da válvula mitral. Insuficiência da válvula mitral tem sido relatada em casos de cardiomiopatia associada ao tratamento de Leponex[®]. Estes casos de insuficiência da válvula mitral relataram refluxo leve ou moderada pelo ecocardiograma bidimensional (2D Eco) (vide “Reações Adversas”).

É necessário o monitoramento da pressão sanguínea nas posições em pé e deitado nas primeiras semanas de tratamento dos pacientes com doença de Parkinson.

- Infarto do Miocárdio

Houve relatos de pós-comercialização de infarto do miocárdio, incluindo casos fatais. A avaliação da causalidade é difícil na maioria dos casos devido a pré-existência de uma doença cardíaca séria e causas plausíveis alternativas.

- Prolongamento do Intervalo QT

Como em outros antipsicóticos, recomenda-se precaução em pacientes com doença cardiovascular conhecida ou história familiar de prolongamento do intervalo QT.

AR.04.01.22_VPS

Leponex

Como em outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado quando Leponex[®] é prescrito com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc.

- Eventos Adversos Cerebrovasculares

Um aumento do risco de eventos adversos cerebrovasculares foi visto na população com demência com alguns antipsicóticos atípicos. O mecanismo para este aumento do risco não é conhecido. Um aumento do risco não pode ser excluído para outros antipsicóticos e outras populações de pacientes. Leponex[®] deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para acidente cerebrovascular.

- Risco de Tromboembolismo

Como Leponex[®] pode causar sedação e ganho de peso, aumentando consequentemente o risco de tromboembolismo, deve-se evitar a imobilização de pacientes em uso do medicamento.

Alterações Metabólicas

Antipsicóticos atípicos, incluindo Leponex[®], têm sido associados a alterações metabólicas que podem aumentar o risco cardiovascular/cerebrovascular. Essas alterações metabólicas podem incluir hiperglicemia, dislipidemia e ganho de peso corporal. Enquanto antipsicóticos atípicos podem produzir algumas mudanças metabólicas, cada medicamento da classe tem o seu próprio perfil de risco específico.

- Hiperglicemia

Em raras ocasiões, hiperglicemia grave, às vezes induzindo à cetoacidose/coma hiperosmolar, tem sido relatada durante o tratamento com Leponex[®] em pacientes sem história anterior de hiperglicemia. Enquanto uma relação causal para o uso de Leponex[®] não foi definitivamente estabelecida, os níveis de glicose retornam ao normal na maioria dos pacientes após descontinuação do uso de Leponex[®], e em poucos casos uma reintrodução do medicamento produziu uma recorrência da hiperglicemia. O efeito de Leponex[®] no metabolismo da glicose em pacientes com diabetes mellitus não foi estudado. A reduzida tolerância à glicose, hiperglicemia grave, cetoacidose e coma hiperosmolar foram relatados em pacientes sem história anterior de hiperglicemia. Pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus que iniciaram o tratamento com antipsicóticos atípicos devem ser monitorados regularmente em relação à piora do controle de glicose. Pacientes com fatores de risco para diabetes mellitus (por exemplo, obesidade, história familiar de diabetes) que estão iniciando o tratamento com antipsicóticos atípicos devem fazer um teste de glicemia de jejum no início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. A exacerbação deve ser considerada em pacientes tratados com Leponex[®] que desenvolvem sintomas de hiperglicemia, como a polidipsia, poliúria, polifagia ou fraqueza. Pacientes que desenvolvem sintomas de hiperglicemia durante o tratamento com antipsicóticos atípicos devem fazer um teste de glicemia em jejum. Em alguns casos, a hiperglicemia foi resolvida quando o antipsicótico atípico foi descontinuado; no entanto, alguns pacientes necessitam de continuação do tratamento antidiabético apesar da descontinuação do medicamento suspeito. Nos pacientes com hiperglicemia significativa emergente com o tratamento, a descontinuação de Leponex[®] deve ser considerada.

Há risco de alteração no equilíbrio metabólico resultando em leve redução da homeostase da glicose e uma possibilidade de descobrir uma condição de pré-diabetes ou agravamento de diabetes pré-existente.

- Dislipidemia

Alterações indesejáveis nos lipídios foram observadas em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos, incluindo Leponex[®]. O monitoramento clínico, incluindo avaliações lipídicas de acompanhamento da linha de base e periódicas em pacientes usando clozapina é recomendado.

- Ganho de Peso

Ganho de peso foi observado com o uso de antipsicóticos atípicos, incluindo Leponex[®]. Monitoração clínica de peso é recomendada.

Convulsões

AR.04.01.22_VPS

Leponex

Leponex[®] pode diminuir o limiar de convulsão. Em pacientes com história de convulsão a dose inicial deve ser de 12,5 mg uma vez ao dia no primeiro dia, e o aumento da dose deve ser lento e com acréscimos pequenos (vide “Posologia e modo de usar”).

Efeitos Anticolinérgicos

A clozapina exerce atividade anticolinérgica que pode produzir efeitos adversos sobre o organismo. Recomenda-se supervisão cuidadosa na presença de hipertrofia prostática e glaucoma de ângulo estreito. Provavelmente devido a estas propriedades anticolinérgicas, Leponex[®] tem sido associado a diversos graus do comprometimento do peristaltismo intestinal, variando de constipação à obstrução intestinal, impactação fecal, íleo paralítico, megacólon e infarto/isquemia intestinal (vide “Reações adversas”). Em raras ocasiões estes casos demonstraram ser fatais.

Um cuidadoso monitoramento durante o tratamento com Leponex para identificar cedo o aparecimento da constipação, seguido de uma gestão eficaz da constipação são recomendados para prevenir complicações.

Febre

Durante o tratamento com Leponex[®], os pacientes podem apresentar elevações transitórias de temperatura acima de 38°C, com incidência máxima nas três primeiras semanas de tratamento. Essa febre geralmente é considerada benigna. Ocasionalmente, pode estar associada ao aumento ou à diminuição da contagem de glóbulos brancos. Os pacientes com febre devem ser cuidadosamente avaliados para se excluir a possibilidade de infecção ou desenvolvimento de agranulocitose. Na ocorrência de febre alta, deve-se considerar a possibilidade de síndrome neuroléptica maligna (SNM). Se o diagnóstico de SNM for confirmado, Leponex[®] deve ser interrompido imediatamente e medidas médicas apropriadas devem ser administradas.

Quedas

Leponex[®] pode causar tonturas, sonolência, hipotensão postural, instabilidade motora e sensorial, que podem levar a quedas e, conseqüentemente, fraturas ou outras lesões. Para pacientes com doenças, condições ou medicamentos que possam exacerbar esses efeitos, complete a avaliação do risco de queda ao iniciar o tratamento com antipsicótico e recorrentemente para pacientes com terapia antipsicótica a longo prazo.

A clozapina pode produzir agranulocitose (diminuição do número das células de defesa do sangue) e, portanto, requer controles hematológicos periódicos. Recomenda-se que a frequência da contagem de glóbulos brancos seja SEMANAL nos seis primeiros meses de tratamento e QUINZENAL após esses seis primeiros meses. Este medicamento não deve ser utilizado para pacientes com diagnóstico de distúrbios psicóticos graves que não responderam a outros neurolépticos.

Populações Especiais

- Insuficiência Hepática

Os pacientes com transtornos hepáticos estáveis pré-existentes podem receber Leponex[®], mas necessitam submeter-se aos testes da função hepática regularmente. Tais testes devem ser realizados imediatamente nos pacientes que apresentarem sintomas de possível disfunção hepática, como náusea, vômito e/ou anorexia durante o tratamento com Leponex[®]. Se a elevação dos valores for clinicamente relevante ou se ocorrerem sintomas de icterícia, o tratamento com Leponex[®] deve ser interrompido. Ele pode ser reiniciado somente quando os testes de função hepática forem normais (vide “Posologia e modo de usar”). Em tais casos, a função hepática deve ser acompanhada cuidadosamente após a reintrodução de Leponex[®].

- Insuficiência Renal

Em pacientes que sofrem de leve a moderada insuficiência renal, uma dose inicial de 12,5 mg/dia (metade de um comprimido de 25 mg) é recomendada (vide “Posologia e modo de usar”).

- Uso em idosos com 60 anos ou mais

AR.04.01.22_VPS

Leponex

É recomendado que o tratamento seja iniciado com uma dose particularmente baixa (12,5 mg administrada uma vez no primeiro dia) e aumentos de dose subsequente seja restrito a 25 mg/dia.

Estudos clínicos com Leponex[®] não incluem número de indivíduos suficiente com idade de 60 anos e acima para determinar se eles respondem ou não diferentemente dos indivíduos mais jovens.

Hipotensão ortostática pode ocorrer no tratamento com Leponex[®] e houve raros relatos de taquicardia, que pode ser sustentado, em pacientes em uso de Leponex[®]. Pacientes com 60 anos de idade ou mais, particularmente aqueles com função cardiovascular comprometida, possivelmente são mais susceptíveis a estes efeitos.

Pacientes com 60 anos de idade ou mais podem também ser particularmente susceptíveis aos efeitos anticolinérgicos de clozapina, tais como retenção urinária e constipação.

Pacientes idosos com 60 anos ou mais com psicose relacionada com demência

Em pacientes com 60 anos de idade ou mais com psicose relacionada com demência, a eficácia e segurança de clozapina não foram estudadas. Estudos de observação sugerem que pacientes com 60 anos de idade ou mais com psicose relacionada com demência, tratados com medicamentos antipsicóticos têm um risco aumentado de morte. Em literatura publicada, os fatores de risco que podem predispor esta população de pacientes, ao aumento do risco de morte quando tratado com antipsicóticos, inclui a sedação, a presença de condições cardíacas (ex.: arritmia cardíaca) ou condições pulmonares (ex.: pneumônica, com ou sem aspiração). Leponex[®] deve ser usado com precaução em pacientes com 60 anos de idade ou mais com demência.

- Efeitos da retirada, rebote

Se a interrupção abrupta do Leponex[®] for necessária (por exemplo, devido à leucopenia), o paciente deve ser cuidadosamente observado sobre a recorrência de sintomas psicóticos e sintomas relacionados ao rebote colinérgico como sudorese profusa, dor de cabeça, náuseas, vômitos e diarreia.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Devido a capacidade de Leponex[®] causar sedação e reduzir o limiar convulsivo, atividades como dirigir veículos e/ou operar máquinas devem ser evitadas, especialmente nas primeiras semanas de tratamento.

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

Gravidez e lactação

- Mulheres com potencial de engravidar e medidas contraceptivas

Algumas pacientes tratadas com outros antipsicóticos que não o Leponex[®], podem tornar-se amenorreicas. O retorno para a menstruação normal pode ocorrer como resultado da troca dos demais antipsicóticos por Leponex[®]. Portanto, medidas contraceptivas adequadas devem ser asseguradas em mulheres com potencial de engravidar.

- Gravidez

Estudos de reprodução em animais não revelaram evidência de alteração da fertilidade ou dano ao feto causados pela clozapina. No entanto, a segurança de Leponex[®] durante a gravidez não está estabelecida. Portanto, Leponex[®] somente deverá ser usado na gravidez se o benefício esperado compensar claramente qualquer risco potencial.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Efeitos não teratogênicos

Os recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos durante o terceiro trimestre da gravidez correm risco de sintomas extrapiramidais e/ou sintomas de abstinência após o parto. Há relatos de agitação,

AR.04.01.22_VPS

Leponex

hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, angústia respiratória e distúrbio de alimentação em tais recém-nascidos. Essas complicações têm variado em termos de gravidade, enquanto em alguns casos os sintomas foram autolimitados, em outros, os recém-nascidos exigiram apoio da unidade de terapia intensiva e de internação prolongada.

Os medicamentos antipsicóticos, incluindo Leponex[®], devem ser utilizados durante a gravidez somente se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto.

- Lactação

Estudos em animais sugerem que a clozapina é excretada no leite materno e tem um efeito na prole amamentada, assim, mulheres em tratamento com Leponex[®] não devem amamentar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações relacionadas à farmacodinâmica

- Interações farmacodinâmicas previstas resultantes do uso concomitante e não recomendadas

Leponex[®] não deve ser utilizado simultaneamente com fármacos com conhecido potencial depressor da função da medula óssea (vide “Advertências e precauções”).

Como em outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado quando Leponex[®] é prescrito com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, ou causar desequilíbrio eletrolítico.

- Interações farmacodinâmicas observadas a serem consideradas

Recomenda-se cuidado especial ao se iniciar o tratamento com Leponex[®] em pacientes que estejam tomando (ou tenham tomado recentemente) um benzodiazepínico ou qualquer outro fármaco psicotrópico, pois esses pacientes podem ter maior risco de colapso circulatório que, em raros casos, pode ser grave e acompanhado de parada cardíaca ou respiratória.

O uso concomitante de lítio ou outros fármacos psicoativos pode aumentar o risco de desenvolvimento de síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Raros, porém graves relatos de convulsões, incluindo o início de convulsões em pacientes não-epilépticos, e casos isolados de delírio quando Leponex[®] foi concomitantemente administrado com ácido valproico foram relatados. Estes efeitos são possivelmente devido à interação farmacodinâmica, cujo mecanismo não foi determinado.

- Interações farmacodinâmicas previstas a serem consideradas

A clozapina pode potencializar os efeitos centrais do álcool, de inibidores da MAO e depressores do SNC como narcóticos, anti-histamínicos e benzodiazepínicos.

Dada a possibilidade de efeitos aditivos, deve-se ter cuidado ao se administrar simultaneamente fármacos com propriedades anticolinérgicas, hipotensoras ou depressoras respiratórias.

Por suas propriedades antialfa-adrenérgicas, clozapina pode reduzir o efeito hipertensor da norepinefrina ou de outros agentes predominantemente alfa-adrenérgicos e reverter o efeito pressor da epinefrina.

Interações relacionadas à farmacocinética

A clozapina é um substrato para várias isoenzimas CYP450, em particular a 1A2 e a 3A4. O risco de interações metabólicas causadas por um efeito sobre uma isoforma individual está, portanto, minimizado. Entretanto, é recomendada precaução a pacientes recebendo concomitante tratamento com outras substâncias tais como inibidores ou indutores destas enzimas.

Interações clinicamente relevantes não foram observadas até o momento com antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas ou antiarrítmicos tipo Ic, que se ligam ao citocromo P450 2D6.

- Interações farmacocinéticas observadas a serem consideradas

Administração concomitante de substâncias conhecidas por induzir as enzimas do citocromo P450 pode diminuir os níveis plasmáticos de clozapina.

- Substâncias que induzem a atividade de 3A4 e com interações relatadas com clozapina incluindo, por exemplo, carbamazepina, fenitoína e rifampicina;

Administração concomitante de substâncias conhecidas por inibir a atividade das enzimas do citocromo P450 pode aumentar os níveis plasmáticos de clozapina.

- Substâncias conhecidas por inibir a atividade da maioria das isoenzimas envolvidas no metabolismo da clozapina e com interações relatadas incluindo, por exemplo, cimetidina, eritromicina (3A4), fluvoxamina (1A2), piperazina (1A2), ciprofloxacino (1A2) e contraceptivos orais (1A2, 3A4, 1C19);
- A concentração plasmática de clozapina é aumentada pelo consumo de cafeína (1A2) e reduzida aproximadamente a 50% num período de 5 dias seguidos livres de cafeína;

Níveis elevados de concentrações plasmáticas de clozapina foram relatados em pacientes que a utilizaram associada a inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como a paroxetina (1A2), a sertralina, a fluoxetina ou citalopram.

- Interações farmacocinéticas previstas a serem consideradas

A administração concomitante com substâncias conhecidas por induzir as enzimas do citocromo P450 pode diminuir os níveis plasmáticos da clozapina.

- Indutores conhecidos da 1A2 incluem, por exemplo, omeprazol e o tabaco. Em casos de interrupção súbita do tabagismo, a concentração plasmática da clozapina pode aumentar, levando, portanto, a um aumento nos efeitos adversos.

A administração concomitante com substâncias conhecidas por inibir a atividade das enzimas do citocromo P450 pode aumentar os níveis plasmáticos da clozapina.

- Potentes inibidores da CYP3A, como os antimicóticos azólicos e inibidores da protease, potencialmente também aumentam as concentrações plasmáticas de clozapina; porém, não foram relatadas interações até o momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Leponex[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

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

O comprimido de 25 mg é circular, amarelo, com sulco.

O comprimido de 100 mg é circular, amarelo, com sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de Administração

Leponex[®] é administrado oralmente.

Substituição de um antipsicótico anterior por Leponex[®]

Geralmente, não é aconselhado que Leponex[®] seja utilizado em combinação com outro antipsicótico. Quando o tratamento com Leponex[®] estiver para ser iniciado em um paciente que está em tratamento com um antipsicótico por via oral, recomenda-se que as dosagens dos outros antipsicóticos sejam reduzidas ou

AR.04.01.22_VPS

Leponex

descontinuadas gradualmente. Baseado nas circunstâncias clínicas, o médico deve julgar se descontinua ou não a outra terapia antipsicótica, antes de iniciar o tratamento com Leponex®.

Informações de dose

A dose deve ser ajustada individualmente. Para cada paciente a menor dose eficaz deve ser utilizada.

Titulação cautelosa e um planejamento de dosagem dividida são necessários para minimizar os riscos de hipotensão, convulsão e sedação.

O início do tratamento com Leponex® deve ser restrito àqueles pacientes com uma contagem de glóbulos brancos $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e de neutrófilos $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$), e dentro dos limites normais padronizados.

O ajuste de dose é indicado em pacientes que também estão recebendo medicamentos que tenham interações farmacocinéticas com a clozapina, tais como os benzodiazepínicos ou inibidores seletivos de recaptação de serotonina (vide “Interações medicamentosas”).

- **Esquizofrenia resistente ao tratamento**

Dose inicial

Leponex® deve ser iniciado com 12,5 mg (metade do comprimido de 25 mg) uma ou duas vezes no primeiro dia, seguido de um ou dois comprimidos de 25 mg no segundo dia. Se bem tolerado, pode-se aumentar a dose gradativamente, com acréscimos diários de 25 mg a 50 mg, até se atingir o nível de 300 mg/dia, em um período de 2 a 3 semanas. Posteriormente, se necessário, pode-se ainda aumentar a dose diária em acréscimos de 50 mg a 100 mg, com intervalos de 3 a 4 dias ou, preferencialmente, de uma semana.

Variação da dose terapêutica

Na maioria dos pacientes, pode-se esperar eficácia antipsicótica com 300 a 450 mg/dia, administrados em doses fracionadas. Alguns pacientes podem ser tratados com doses mais baixas e outros pacientes podem requerer doses de até 600 mg/dia. A dose diária total pode ser fracionada de forma desigual, administrando-se a parte maior à noite.

Dose máxima

Em alguns pacientes pode ser necessário o uso de doses mais elevadas para se obter benefício terapêutico integral, sendo que, nesses casos, aumentos ponderados (não excedendo 100 mg por vez) são permissíveis, até o limite máximo de 900 mg/dia. Entretanto deve-se considerar a possibilidade do aumento de reações adversas (principalmente convulsões) com doses superiores a 450 mg/dia.

Dose de manutenção

Após atingir-se efeito terapêutico máximo, muitos pacientes podem ser adequadamente mantidos com doses menores. Recomenda-se que as doses sejam então cuidadosamente reduzidas. O tratamento deve ser mantido por um período mínimo de 6 meses. Quando a dose diária total não ultrapassar 200 mg, pode-se administrá-la em dose única à noite.

Final do tratamento

No caso de se pretender interromper o tratamento com Leponex®, recomenda-se a redução gradativa da dose durante um período de 1 a 2 semanas. Se for necessária a interrupção abrupta (devido à leucopenia, por exemplo), o paciente deve ser cuidadosamente observado quanto à recorrência de sintomas psicóticos e sintomas relacionados ao efeito colinérgico de rebote (vide “Advertências e precauções”).

Reintrodução do medicamento

Os pacientes que ficarem mais de 2 dias sem tomar Leponex® devem reiniciar o tratamento com 12,5 mg (meio comprimido de 25 mg) administrados uma ou duas vezes no primeiro dia. Se essa dose for bem tolerada, é possível efetuar acréscimos mais rápidos que os recomendados para o tratamento inicial, até se alcançar o nível terapêutico. No entanto, em qualquer paciente que tenha anteriormente apresentado parada

respiratória ou cardíaca com a dose inicial (vide “Advertências e precauções”), mas que tenha conseguido chegar com sucesso à dose terapêutica, a reintrodução deve ser feita com extremo cuidado.

- **Redução do risco do comportamento suicida em esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo**

A dose e as recomendações de administração descritas no início desta subseção para “Esquizofrenia resistente ao tratamento” devem ser seguidas no tratamento de pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo com risco de comportamento suicida recorrente.

Aconselha-se um período de tratamento com Leponex[®] de pelo menos dois anos, para manter a redução do risco do comportamento suicida. E recomenda-se que o risco de comportamento suicida do paciente seja reavaliado após dois anos de tratamento e, posteriormente, a decisão de continuar o tratamento com Leponex[®] seja revista a intervalos regulares, baseado na avaliação do risco de comportamento suicida do paciente durante o tratamento.

- **Transtornos psicóticos ocorridos durante o curso da doença de Parkinson, quando o tratamento padrão não obteve resultado satisfatório**

Início do tratamento

A dose inicial não deve exceder 12,5 mg/dia (metade do comprimido de 25 mg), administrada à noite. Os aumentos de dose subsequentes devem ser de 12,5 mg por vez, devendo ocorrer no máximo dois aumentos de dose em uma semana sem ultrapassar a dose de 50 mg, que também não deve ser alcançada até o final da segunda semana. A dosagem diária total deve ser administrada, preferencialmente, como dose única no período da noite.

Variação da dose terapêutica

A dose média efetiva é geralmente entre 25 e 37,5 mg/dia. No caso em que o tratamento, por pelo menos uma semana, com a dose de 50 mg não obteve resposta terapêutica satisfatória, a posologia pode ser cuidadosamente aumentada por aproximadamente 12,5 mg/semana.

Dose máxima

A dose de 50 mg/dia só deve ser ultrapassada em casos excepcionais. A dose máxima de 100 mg/dia nunca deverá ser ultrapassada.

Os aumentos de dose devem ser limitados ou adiados caso ocorra hipotensão ortostática, sedação excessiva ou confusão. A pressão sanguínea deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento.

Dose de manutenção

Quando ocorre a remissão completa dos sintomas psicóticos por pelo menos duas semanas, um aumento na medicação antiparkinsoniana é possível se for indicado com base no status motor. Se esta abordagem resultar na recorrência dos sintomas psicóticos, a dosagem de Leponex[®] pode ser aumentada por cerca de 12,5 mg/semana até o máximo de 100 mg/dia, administradas em uma ou duas doses divididas (vide acima).

Final do tratamento

No final do tratamento, recomenda-se uma redução gradual da dose de 12,5 mg por vez durante o período de pelo menos uma semana (preferencialmente duas).

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente no caso de neutropenia ou agranulocitose, conforme indicado no item “Advertências e precauções”. Neste caso, um cuidadoso monitoramento psiquiátrico do paciente é essencial, uma vez que os sintomas podem voltar a ocorrer rapidamente.

- **Populações Especiais**

Doenças cardiovasculares

Em pacientes que sofrem de doenças cardiovasculares (nota: doenças cardiovasculares graves são contraindicações), a dose inicial deve ser de 12,5 mg administrado uma vez no primeiro dia, e aumento da dose deve ser lento e em pequenas quantidades.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada a dose inicial deve ser de 12,5 mg administrado uma vez no primeiro dia, o aumento da dose deve ser lento e em pequenas quantidades.

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática devem receber Leponex® com cautela juntamente com a monitoração regular da função hepática (vide “Advertências e precauções”).

Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos em pacientes pediátricos. A segurança e eficácia de Leponex® em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Pacientes com 60 anos de idade ou mais

É recomendado que o tratamento em pacientes com 60 anos ou mais seja iniciado particularmente na menor dose (12,5 mg uma vez ao dia no primeiro dia) com subsequente aumento de dose restrito à 25 mg/dia.

Consumir o comprimido partido no mesmo dia ou no dia seguinte após partição, conforme posologia.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas de clozapina são quase sempre previsíveis com base em suas propriedades farmacológicas com exceção de agranulocitose (vide “Advertências e precauções”).

As reações adversas mais graves com clozapina são agranulocitose, convulsões, efeitos cardiovasculares e febre (vide “Advertências e precauções”). As reações adversas mais comuns são sonolência/sedação, tontura, taquicardia, constipação e hipersalivação.

Dados da experiência de estudos clínicos mostraram que uma proporção variável de pacientes tratados com clozapina (7,1-15,6%) teve o tratamento descontinuado devido a um evento adverso, incluindo apenas aqueles que poderiam ser razoavelmente atribuídos a clozapina. Os eventos mais comuns considerados como causas de descontinuação foram leucopenia, sonolência, tonturas (excluindo vertigens) e transtorno psicótico.

As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA (vide Tabela 6). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas em termos de frequência, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100, < 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6: Estimativa da Frequência das Reações Adversas Emergentes ao Tratamento a partir dos Relatos Espontâneos e Estudos Clínicos

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	
Comuns:	Leucopenia/redução de glóbulos brancos/neutropenia, eosinofilia, leucocitose
Incomum:	Agranulocitose
Rara:	Anemia
Muito raras:	Trombocitopenia, trombocitemia
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Comum:	Ganho de peso

Raras:	Diabetes agravada, redução da tolerância à glicose, novo início de diabetes
Muito raras:	Coma hiperosmolar, cetoacidose, hiperglicemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Distúrbios psiquiátricos	
Comum:	Disartria
Incomum:	Disfemia (gagueira)
Raras:	Agitação, inquietação, sintomas obsessivo-compulsivos
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comuns:	Sonolência/sedação, vertigem
Comuns:	Convulsões/abalos mioclônicos, sintomas extrapiramidais, acatisia, tremor, rigidez, dor de cabeça
Incomum:	Síndrome neuroléptica maligna
Raras:	Confusão, delírio
Muito raras:	Discinesia tardia
Distúrbios visuais	
Comum:	Visão borrada
Distúrbios cardíacos	
Muito comum:	Taquicardia
Comum:	Alterações no ECG
Raras:	Colapso circulatório, arritmias, miocardite, pericardite
Muito rara:	Cardiomiopatia
Distúrbios do sistema vascular	
Comum:	Síncope, hipotensão postural, hipertensão
Raro:	Tromboembolismo
Distúrbios respiratórios	
Raras:	Aspiração de alimento ingerido, pneumonia e infecção do trato respiratório inferior que pode ser fatal
Muito raras:	Depressão/parada respiratória
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comuns:	Constipação, hipersalivação
Comuns:	Náusea, vômito, boca seca
Rara:	Disfagia
Muito raras:	Obstrução intestinal/ileo/impactação fecal, aumento da glândula parótida
Distúrbios hepatobiliares	
Comum:	Enzimas hepáticas elevadas
Raras:	Pancreatite, hepatite, icterícia colestática
Muito rara:	Necrose hepática fulminante
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito rara:	Reações da pele
Distúrbios renais e urinários	
Comuns:	Retenção urinária, incontinência urinária
Muito rara:	Nefrite tubulointersticial
Distúrbios do sistema reprodutivo	
Muito rara:	Priapismo
Distúrbios gerais	
Comuns:	Hipertermia benigna, distúrbios na sudorese/regulação de temperatura, fadiga
Muito rara:	Morte súbita inexplicada

Laboratorial	
Rara:	CPK aumentado

Eventos muito raros de taquicardia ventricular, parada cardíaca e prolongamento do intervalo QT que podem ser associados com Torsades de Pointes, foram observados, embora não exista relação causal conclusiva com o uso deste medicamento.

Reações adversas a medicamentos a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas medicamentosas (RAMs) foram derivadas de experiência pós-comercialização com Leronex[®] via relatos de casos espontâneos e casos da literatura e foram classificadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA (vide Tabela 7). Estas reações foram notificadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto e estão sujeitas a fatores de incerteza, as RAMs pós-comercialização foram classificadas com uma frequência de "desconhecido" já que não é possível estimar sua frequência. Reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com classes de sistema de órgãos em MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7: Reações Adversas ao medicamento a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Infecções e infestações
Sepsis
Distúrbios do sistema imunológico
Angioedema, vasculite leucocitoclástica, Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Drogas (DRESS)
Distúrbios endócrinos
Pseudofeocromocitoma
Distúrbios do metabolismo e nutrição
Obesidade
Distúrbios do sistema nervoso
Síndrome colinérgica, alterações no EEG, pleurotônico, síndrome das pernas inquietas
Distúrbios cardíacos
Infarto do miocárdio*, miocardite*, dor no peito/angina <i>pectoris</i> , palpitações, fibrilação atrial, insuficiência da válvula mitral associada à cardiomiopatia relacionada à clozapina
Distúrbios vasculares
Hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
Derrame pleural, síndrome da apneia do sono, congestão nasal
Distúrbios gastrintestinais
Megacolon*, isquemia/infarto intestinal*, necrose intestinal*, ulceração e perfuração intestinal*, diarreia, desconforto abdominal/azia/dispepsia, colite
Distúrbios hepatobiliares
Esteatose hepática, necrose hepática, hepatotoxicidade, fibrose hepática, cirrose hepática, doenças hepáticas, incluindo os eventos hepáticos que levam a risco de morte, tais como lesão hepática (lesão hepática mista ou colestática), falência hepática que pode ser fatal e transplante do fígado
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Distúrbio da pigmentação
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo
Rabdomiólise, fraqueza muscular, espasmos musculares, dores musculares, lúpus eritematoso sistêmico
Distúrbios renal e urinários
Insuficiência renal, enurese noturna

Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas
Ejaculação retrógrada
Perturbações gerais e condições do local de administração
Poliserosite
Ferimento, envenenamento e complicações processuais
Quedas (associadas a convulsões induzidas por clozapina, sonolência e hipotensão postural, instabilidade motora e sensorial)

* Essas reações adversas podem, em alguns casos, serem fatais.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose aguda intencional ou acidental com Leponex[®], nas quais exista informação sobre a evolução, o índice de mortalidade situa-se em torno de 12%. A maioria das fatalidades foi associada à insuficiência cardíaca ou a pneumonia por aspiração e ocorreu com doses superiores a 2.000 mg. Há relatos de pacientes que se recuperaram após ingerir doses superiores a 10.000 mg. Entretanto, em alguns indivíduos adultos, primariamente sem exposição prévia a Leponex[®], mesmo a ingestão de doses tão baixas quanto 400 mg, produziu condições comatosas com risco de morte e, em um caso, morte. Em crianças pequenas, a ingestão de 50 mg a 200 mg resultou em profunda sedação ou coma sem consequente óbito.

Sinais e sintomas - Sonolência, letargia, arreflexia, coma, confusão, alucinações, agitação, delírio, sintomas extrapiramidais, hiperreflexia, convulsões; hipersalivação, midríase, visão turva, labilidade térmica; hipotensão, colapso, taquicardia, arritmias cardíacas; pneumonia por aspiração, dispneia, depressão ou insuficiência respiratória.

Tratamento - Não há antídoto específico para Leponex[®]. Lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado nas primeiras 6 horas após a ingestão de Leponex[®] (diálise peritoneal e hemodiálise, provavelmente não serão eficazes). Tratamento sintomático com monitoramento cardíaco contínuo, observação da respiração, controle do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico. O uso de epinefrina deve ser evitado no tratamento da hipotensão, devido à possibilidade de um efeito reverso da epinefrina.

É necessária rigorosa supervisão médica durante cinco dias, pelo menos, em virtude da possibilidade de reações retardadas.

Pacientes idosos com 60 anos ou mais

Hipotensão ortostática pode ocorrer no tratamento com Leponex[®], e houve raros relatos de taquicardia, como pode ser verificado, em pacientes usando Leponex[®]. Pacientes idosos com 60 anos ou mais, particularmente aqueles com função cardiovascular comprometida, possivelmente são mais susceptíveis a estes efeitos.

Pacientes idosos podem também ser particularmente susceptíveis aos efeitos anticolinérgicos de Leponex[®], tais como retenção urinária e constipação.

Para idosos, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose particularmente baixa (12,5 mg, em dose única no primeiro dia) e restringir os acréscimos subsequentes a 25 mg/dia.

Os estudos clínicos de clozapina não incluíram números suficientes de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos para determinar se eles respondem ou não de maneira diferente que pacientes jovens.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0034

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

AR.04.01.22_VPS

Leponex

Fabricado por:
Madaus GmbH
Troisdorf - Alemanha

Importado por:
Mylan Laboratórios Ltda.
Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.
Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000
CNPJ: 11.643.096/0001-22

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

® = Marca registrada de BGP PRODUCTS OPERATIONS GMBH



SAC
0800 020 0817
sac@mylan.com
www.mylan.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/12/2021.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/06/2018	0520267/18-1	Inclusão inicial de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula, em razão de transferência de titularidade do medicamento.	VP/VPS	25 mg x 20 comprimidos 100 mg x 30 comprimidos
04/12/2018	1143486/18-4	Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações Adversas	VP/VPS	25 mg x 20 comprimidos 100 mg x 30 comprimidos
29/12/2020	4628376/20-5	Notificação de alteração de texto de bula	29/12/2020	4628376/20-5	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	25 mg x 20 comprimidos 100 mg x 30 comprimidos
06/01/2022	Não disponível	Notificação de alteração de texto de bula	06/01/2022	0804337/21-0	11020 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	06/12/2021	Dizeres legais 6. Como devo usar este medicamento? 8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	25 mg x 20 comprimidos 100 mg x 30 comprimidos