

NEOZINE[®]
(cloridrato de levomepromazina)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução oral
40 mg/mL

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

NEOZINE®

cloridrato de levomepromazina

APRESENTAÇÃO

Solução oral 40 mg/mL (gotas - 4%): frasco com 20 mL.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oral (gotas) de NEOZINE 4% contém 44,80 mg de cloridrato de levomepromazina equivalente a 40 mg de levomepromazina.

Excipientes: álcool etílico 96°GL, sacarose líquida, glicerol, ácido ascórbico, caramelo, essência de hortelã e água purificada.

Cada gota contém 1 mg de levomepromazina.

Cada 1 mL de NEOZINE 4% solução oral equivale a 40 gotas.

1. INDICAÇÕES

NEOZINE apresenta um vasto campo de aplicação terapêutica. Está indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, sedativa em pacientes psicóticos e na terapia adjuvante para o alívio do delírio, agitação, inquietação, confusão, associados com a dor em pacientes terminais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ansiedade

Um estudo duplo-cego efetuado por Blind *et al* em 1996 teve como objetivo avaliar as propriedades antipsicóticas e ansiolíticas da risperidona versus haloperidol e levomepromazina.

Foram avaliados 62 pacientes hospitalizados com exacerbação aguda de esquizofrenia que foram designados randomizadamente a receber risperidona (dose média de 7,4 mg/dia), haloperidol (7,6 mg/dia), ou levomepromazina (100 mg/dia) por 4 semanas.

A melhora clínica, definida como uma redução de 20% no resultado total da Escala das Síndromes Negativa e Positiva (PANSS) no desfecho, foi atingida por 81% dos pacientes tratados com risperidona, 60% dos pacientes tratados com haloperidol e 52% dos pacientes tratados com levomepromazina ($p < 0,05$). A redução no resultado total de severidade da PANSS e Escala de Impressão Clínica Global do *baseline* ao desfecho foi significativamente maior no grupo de pacientes tratados com risperidona que nos outros dois grupos.

Reduções nos resultados da Escala de Ansiedade Psicótica foram significativamente maiores nos pacientes tratados com risperidona do que nos pacientes tratados com levomepromazina; a diferença entre o haloperidol e a levomepromazina não foi significativa. Sintomas extrapiramidais (resultado na Escala de Avaliação de Sintomas Extrapiramidais) foram mais severos nos pacientes tratados com haloperidol do que nos outros dois grupos, mas poucas diferenças foram evidentes entre os pacientes tratados com risperidona e levomepromazina.

Tratamento adjuvante da dor em pacientes terminais

- Oliver DJ 1985

Neste levantamento retrospectivo, os dados de 675 pacientes com doença maligna avançada, admitidos no *St Christopher's Hospice* (Sydenham, London, UK) em 1981 foram revisados e demonstraram que 80 (12%) receberam levomepromazina. As principais indicações foram confusão, agitação, vômito e controle da dor. As doses utilizadas foram de 12,5 a 50 mg, a cada 4 a 8 horas para a maioria dos pacientes. A duração da administração variou de 1 a 240 dias, com uma mediana de 4 dias. A levomepromazina foi efetiva no controle destes sintomas, com uma efetividade geral reportada como "boa" em 76% dos casos (67% para confusão e agitação, 94% para dor, e 86% para vômito). Sedação foi o mais proeminente evento adverso e foi reportada por 56% dos pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.

Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:

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

No caso da levomepromazina, sua atividade antidopaminérgica é de importância mediana: a atividade antipsicótica é fraca e os efeitos extrapiramidais são muito moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa, em geral desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas, em média, de 1 a 3 horas após uma administração oral, e de 30 a 90 minutos após administração intramuscular. A biodisponibilidade é de 50%. A meia-vida da levomepromazina é variável de indivíduo para indivíduo (15 a 80 horas). Os metabólitos da levomepromazina são derivados sulfóxidos e um derivado dimetil ativo. A eliminação se dá pela urina e fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas:

- hipersensibilidade à levomepromazina e aos demais componentes do produto;
- histórico de hipersensibilidade às fenotiazinas;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- antecedentes de agranulocitose;
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, piribedil, quinagolida), com exceção no caso de pacientes parkinsonianos; medicamentos que podem induzir torsades de pointes (sultoprida): vide Interações Medicamentosas.

Relativas:

- amamentação (vide Lactação);
- álcool; levodopa; agonistas dopaminérgicos: vide Interações Medicamentosas.

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes grávidas nos três primeiros meses da gravidez e durante a amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções

A monitorização do tratamento da levomepromazina deve ser reforçada:

- em caso de pacientes epiléticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.
- em caso de pacientes idosos:
 - grande sensibilidade à hipotensão ortostática, sedação e outros efeitos extrapiramidais;
 - constipação crônica (risco de íleo paralítico);
 - eventual hipertrofia prostática.
- em caso de pacientes portadores de certas afecções cardiovasculares, devido aos efeitos quinidínicos, taquicardisantes e hipotensores desta classe de medicamentos.
- em caso de insuficiência hepática e/ou renal graves, devido ao risco de acúmulo.

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

Levomepromazina pode diminuir o limiar epileptógeno e deve ser usado com cautela em pacientes epiléticos.

Não se recomenda o uso de NEOZINE em crianças com menos de 2 (dois) anos de idade.

Advertências

Acidente vascular cerebral: em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certos fármacos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outros fármacos antipsicóticos ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. NEOZINE deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais.

Pacientes idosos com demência: Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 estudos placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), principalmente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um estudo controlado típico por 10 semanas, a taxa de óbito em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de óbito em estudos clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ser de natureza cardiovascular (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

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

Todo paciente deve ser informado que o aparecimento de febre, angina e infecção requer que o médico seja informado imediatamente e que o controle do hemograma seja feito rapidamente.

Em caso de modificação espontânea do último resultado (hiperleucocitose, granulopenia), a administração do tratamento deverá ser interrompida.

Síndrome maligna: em caso de hipertermia inexplicável ou caso ocorra algum dos sinais de síndrome maligna descrita com os neurolépticos (palidez, hipertermia, problemas vegetativos, alteração da consciência e rigidez muscular), é imperativa a interrupção do tratamento. Os sinais de disfunção vegetativa como sudorese e instabilidade arterial, podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide também Reações Adversas).

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

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

Populações especiais:

Em crianças, devido às aquisições cognitivas, é recomendado um exame clínico anual avaliando a capacidade de aprendizagem. A posologia será regularmente adaptada em função do estado clínico da criança. A administração do medicamento em crianças com menos de 6 anos de idade deve ser realizada somente em situações excepcionais. Devido à presença de sacarose no medicamento, este é contraindicado em caso de intolerância à frutose, síndrome de mal-absorção da glicose e galactose e de déficit na sucrase-isomaltase. Deve-se levar em consideração a presença de álcool na formulação do produto (vide Composição).

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com NEOZINE. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para

desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com NEOZINE devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide Reações Adversas). NEOZINE deve ser utilizado com prudência em pacientes idosos, exigindo certas precauções, tais como a verificação da pressão arterial e, às vezes, exames eletroencefalográficos, em razão da grande sensibilidade à sedação e à hipotensão ortostática neste grupo de pacientes.

Gravidez

Os estudos em animais não evidenciaram efeitos teratogênicos. O risco teratogênico da levomepromazina ainda não foi avaliado em seres humanos. Para as outras fenotiazinas, os resultados de diferentes estudos epidemiológicos prospectivos são contraditórios no que concerne ao risco de malformação. Ainda são inexistentes os dados que constatem repercussões cerebrais fetais nos tratamentos com neurolépticos prescritos durante a gravidez.

Consequentemente, o risco teratogênico, se existe, parece pequeno. Recomenda-se, portanto, limitar a duração da prescrição de NEOZINE durante a gestação.

Se possível, é recomendável diminuir a dose, no final da gravidez, simultaneamente de neurolépticos e antiparkinsonianos, que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos.

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

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

- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;

- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;

- distúrbios neurológicos tais como sintomas extrapiramidais incluindo tremor e hipertonia, sonolência e agitação.

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

As evidências disponíveis não são conclusivas ou são inadequadas para determinar o risco fetal quando a levomepromazina é utilizada em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar. A relevância dos potenciais benefícios do tratamento com este medicamento frente aos potenciais riscos durante a gravidez deve ser considerada.

Lactação

Na ausência de estudos sobre a passagem de NEOZINE para o leite materno, a amamentação é desaconselhada durante o tratamento.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

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

Atenção diabéticos: contém açúcar. (Neozine 4% contém sacarose líquida 409,5 mg/mL e caramelo 7 mg/mL).

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas:

- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Em caso de

síndrome extrapiramidal induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico, porém utilizar um anticolinérgico.

- Medicamentos que podem induzir torsades de pointes: antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos da classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilida, sotalol), certos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, ciamemazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, aloperidol), outros neurolépticos (pimozida) e outros semelhantes: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV: risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes.

Associações desaconselhadas:

- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e neurolépticos. Nos pacientes parkinsonianos, deve-se utilizar doses mínimas eficazes de qualquer dos dois medicamentos.

- agonistas dopaminérgicos em parkinsonianos: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e neurolépticos. O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da “síndrome maligna dos neurolépticos”).

- outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes (halofantrina, moxifloxacina, pentamidina e esparfloxacina): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. Caso seja possível, deve ser interrompido o medicamento torsadogênico não anti-infectivo. Caso a associação não possa ser evitada, deve ser controlado previamente o intervalo QT e deve ser monitorizado o eletrocardiograma.

Associações que necessitam de cuidados:

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

- medicamentos bradicardisantes (antagonistas de cálcio bradicardisantes: diltiazem, verapamil; betabloqueadores (exceto o sotalol); clonidina, guanfacina, digitálicos): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. É necessária observação clínica e eletrocardiográfica.

- medicamentos hipopotassemiantes (diuréticos hipopotassemiantes, laxantes estimulantes, anfotericina B pela via IV, glicocorticoide tetracosactide): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. A observação deve ser clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica.

Associações a serem consideradas:

- anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensivo e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo); pela guanetidina.

- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H₁ anticolinérgicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura na boca.

- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da guanetidina no seu local de ação, a fibra simpática).

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

- metabolismo do citocromo P450 2D6: a levomepromazina e seus metabólitos não-hidroxilados são relatados como sendo inibidores do citocromo P450 2D6. A coadministração de levomepromazina e fármacos que são principalmente metabolizados pelo sistema enzimático do citocromo P450 2D6 podem resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NEOZINE deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: Líquido límpido de cor fortemente marrom e com odor de menta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia de NEOZINE é essencialmente individual e deve ser fixada pelo médico.

NEOZINE deve ser diluído em água açucarada e nunca administrado diretamente sobre a língua.

Modo de usar (gotas):

- 1- Coloque o produto na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.
- 2- Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco, para iniciar o gotejamento. NEOZINE **deve ser diluído em água açucarada** e nunca administrado diretamente sobre a língua.

Cada 1 mL = 40 gotas (1 gota = 1 mg de levomepromazina).

Uso em crianças:

De 2 a 15 anos de idade: 0,1 a 0,2 mg/kg em 24 horas.

As gotas devem ser diluídas em água açucarada e nunca instiladas diretamente na língua.

Deve-se observar atentamente que as doses de NEOZINE para crianças são diferentes das doses para adultos.

Uso adulto:

Psiquiatria: Iniciar com 25 a 50 mg divididos em 2 a 4 administrações nas primeiras 24 horas; nos dias subsequentes, aumentar a dose de maneira lenta e progressiva até se atingir a dose diária útil (150 a 250 mg); no início do tratamento, o paciente deverá permanecer deitado por uma hora após a administração de cada dose.

Terapia adjuvante da dor em pacientes terminais: Administrar 50 mg, 2 a 5 vezes por dia; aumentar progressivamente a dose, se necessário, até 300 ou 500 mg; em seguida reduzir progressivamente até uma dose de, em média, 50 a 75 mg por dia.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

Com doses mais baixas:

Distúrbios neurovegetativos:

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

Alterações neuropsíquicas:

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

Com doses mais elevadas:

Discinesias precoces (torcicolos espasmódicos, crises oculóginas, trismo);

Síndrome extrapiramidal:

- acinética, com ou sem hipertonia, e que cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- hiperkinético-hipertônica, excito-motora;
- acatisia.

Discinesias tardias, que sobrevêm de tratamentos prolongados. As discinesias tardias às vezes surgem após a interrupção do neuroléptico e desaparecem quando da reintrodução ou do aumento da posologia. Os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar piora do quadro.

Alterações endócrinas e metabólicas:

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

Raramente e dose-dependente:

Distúrbios cardíacos:

- Prolongamento do intervalo QT;
- Casos muito raros de torsades de pointes relatados.
- Houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide Advertências e Precauções), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.

Mais raramente e não dose-dependente:

Alterações cutâneas:

- Reações cutâneas alérgicas;
- Fotossensibilização.

Alterações hematológicas:

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

Alterações oftalmológicas:

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

Outros problemas observados:

- Positivização dos anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico;
- Possibilidade de icterícia colestática;
- Síndrome maligna dos neurolépticos (vide Advertências e Precauções).
- Foram relatados casos muito raros de enterocolite necrosante, a qual pode ser fatal, em pacientes tratados com levomepromazina. Priapismo também foi relatado muito raramente.
- Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide Advertências e Precauções).
- Intolerância à glicose, hiperglicemia (vide Advertências e Precauções).

Distúrbios do sistema nervoso:

- Estado de confusão, delírio e convulsão.

Distúrbios hepatobiliares:

- Lesões hepáticas mistas hepatocelulares e colestáticas.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição:

- Hiponatremia e Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH).

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

10. SUPERDOSE

Síndrome parkinsoniana gravíssima, convulsão e coma.

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

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

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.1300.0301

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB250613B



Atendimento ao Consumidor

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

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS/ 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?/ 10. SUPERDOSE	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
09/09/2013	0757818/13-1	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2013	0757818/13-1	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2013	APRESENTAÇÃO	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

09/12/2013	1035785/13-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2012	0156459/12-5	Inclusão de local de fabricação do fármaco	25/11/2013	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENT O DO MEDICAMENTO	VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
25/06/2014		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014		(10451) - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

NEOZINE[®]
(maleato de levomepromazina)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos
25 mg e 100 mg

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

NEOZINE®

maleato de levomepromazina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 25 mg ou 100 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

NEOZINE 25 mg

Cada comprimido revestido contém 33,80 mg de maleato de levomepromazina equivalente a 25 mg de levomepromazina.

Excipientes: amido de milho, dextrina, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose e macrogol 20000.

NEOZINE 100 mg

Cada comprimido revestido contém 135 mg de maleato de levomepromazina equivalente a 100 mg de levomepromazina.

Excipientes: amido de milho, dextrina, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose e macrogol 20000.

1. INDICAÇÕES

NEOZINE apresenta um vasto campo de aplicação terapêutica. Está indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica e sedativa em pacientes psicóticos e na terapia adjuvante para o alívio do delírio, agitação, inquietação, confusão, associados com a dor em pacientes terminais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ansiedade

Um estudo duplo-cego efetuado por Blind et al em 1996 teve como objetivo avaliar as propriedades antipsicóticas e ansiolíticas da risperidona versus haloperidol e levomepromazina.

Foram avaliados 62 pacientes hospitalizados com exacerbação aguda de esquizofrenia que foram designados randomizadamente a receber risperidona (dose média de 7,4 mg/dia), haloperidol (7,6 mg/dia), ou levomepromazina (100 mg/dia) por 4 semanas.

A melhora clínica, definida como uma redução de 20% no resultado total da Escala das Síndromes Negativa e Positiva (PANSS) no desfecho foi atingida por 81% dos pacientes tratados com risperidona, 60% dos pacientes tratados com haloperidol e 52% dos pacientes tratados com levomepromazina ($p < 0,05$). A redução no resultado total de severidade da PANSS e Escala de Impressão Clínica Global do baseline ao desfecho foi significativamente maior no grupo de pacientes tratados com risperidona que nos outros dois grupos.

Reduções nos resultados da Escala de Ansiedade Psicótica foram significativamente maiores nos pacientes tratados com risperidona do que nos pacientes tratados com levomepromazina; a diferença entre o haloperidol e a levomepromazina não foi significativa. Sintomas extrapiramidais (resultado na Escala de Avaliação de Sintomas Extrapiramidais) foram mais severos nos pacientes tratados com haloperidol do que nos outros dois grupos, mas poucas diferenças foram evidentes entre os pacientes tratados com risperidona e levomepromazina.

Tratamento adjuvante da dor em pacientes terminais

- Oliver DJ 1985

Neste levantamento retrospectivo, os dados de 675 pacientes com doença maligna avançada, admitidos no St Christopher's Hospice (Sydenham, London, UK) em 1981 foram revisados e demonstraram que 80 (12%) receberam levomepromazina. As principais indicações foram confusão, agitação, vômito e controle da dor. As doses utilizadas foram de 12,5 a 50 mg, a cada 4 a 8 horas para a maioria dos pacientes. A duração da administração variou de 1 a 240 dias, com uma mediana de 4 dias. A levomepromazina foi efetiva no controle destes sintomas, com uma efetividade geral reportada como

“boa” em 76% dos casos (67% para confusão e agitação, 94% para dor, e 86% para vômito). Sedação foi o mais proeminente evento adverso e foi reportada por 56% dos pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.

Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:

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

No caso da levomepromazina, sua atividade antidopaminérgica é de importância mediana: a atividade antipsicótica é fraca e os efeitos extrapiramidais são muito moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa, em geral desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas, em média, de 1 a 3 horas após uma administração oral, e de 30 a 90 minutos após administração intramuscular. A biodisponibilidade é de 50%. A meia-vida da levomepromazina é variável de indivíduo para indivíduo (15 a 80 horas). Os metabólitos da levomepromazina são derivados sulfóxidos e um derivado dimetil ativo. A eliminação se dá pela urina e fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas:

- hipersensibilidade à levomepromazina e aos demais componentes do produto;
- histórico de hipersensibilidade às fenotiazinas;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- antecedentes de agranulocitose;
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, piribedil, quinagolida), com exceção no caso de pacientes parkinsonianos; medicamentos que podem induzir torsades de pointes (sultoprida): vide Interações Medicamentosas;

Relativas:

- amamentação (vide Lactação);
- álcool; levodopa; agonistas dopaminérgicos em parkinsonianos; outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes: vide Interações Medicamentosas.

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes grávidas nos três primeiros meses da gravidez e durante a amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções

A monitorização do tratamento da levomepromazina deve ser reforçada:

- em caso de pacientes epiléticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento;
- em caso de pacientes idosos:
 - grande sensibilidade à hipotensão ortostática, sedação e outros efeitos extrapiramidais;
 - constipação crônica (risco de íleo paralítico);
 - eventual hipertrofia prostática.
- em caso de pacientes portadores de certas afecções cardiovasculares, devido aos efeitos quinidínicos, taquicardisantes e hipotensores desta classe de medicamentos.
- em caso de insuficiência hepática e/ou renal graves, devido ao risco de acúmulo.

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

Levomepromazina pode diminuir o limiar epileptógeno e deve ser usado com cautela em pacientes epiléticos.

Advertências

Acidente vascular cerebral: em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certos fármacos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outros fármacos antipsicóticos ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. NEOZINE deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais.

Pacientes idosos com demência: Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 estudos placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), principalmente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um estudo controlado típico por 10 semanas, a taxa de óbito em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de óbito em estudos clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ser de natureza cardiovascular (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

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

Todo paciente deve ser informado que o aparecimento de febre, angina e infecção requer que o médico seja informado imediatamente e que o controle do hemograma seja feito rapidamente.

Em caso de modificação espontânea do último resultado (hiperleucocitose, granulopenia), a administração do tratamento deverá ser interrompida.

Síndrome maligna: em caso de hipertermia inexplicável ou caso ocorra algum dos sinais de síndrome maligna descrita com os neurolépticos (palidez, hipertermia, problemas vegetativos, alteração da consciência e rigidez muscular), é imperativa a interrupção do tratamento. Os sinais de disfunção vegetativa e sudorese e instabilidade arterial, podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide também Reações Adversas).

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

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

Populações especiais:

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

NEOZINE deve ser utilizado com prudência em pacientes idosos, exigindo certas precauções, tais como a verificação da pressão arterial e, às vezes, exames eletroencefalográficos, em razão da grande sensibilidade à sedação e à hipotensão ortostática, neste grupo de pacientes;

Gravidez

Os estudos em animais não evidenciaram efeitos teratogênicos. O risco teratogênico da levomepromazina ainda não foi avaliado em seres humanos. Para as outras fenotiazinas, os resultados de diferentes estudos epidemiológicos prospectivos são contraditórios no que concerne ao risco de malformação. Ainda são inexistentes os dados que constatem repercussões cerebrais fetais nos tratamentos com neurolépticos prescritos durante a gravidez.

Consequentemente, o risco teratogênico, se existe, parece pequeno. Recomenda-se, portanto, limitar a duração da prescrição de NEOZINE durante a gestação.

Se possível, é recomendável diminuir a dose, no final da gravidez, simultaneamente de neurolépticos e antiparkinsonianos que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos.

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

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

- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;

- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;

- distúrbios neurológicos tais como sintomas extrapiramidais incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.

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

As evidências disponíveis não são conclusivas ou são inadequadas para determinar o risco fetal quando a levomepromazina é utilizada em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar. A relevância dos potenciais benefícios do tratamento com este medicamento frente aos potenciais riscos durante a gravidez deve ser considerada.

Lactação

Na ausência de estudos sobre a passagem de NEOZINE para o leite materno, a amamentação é desaconselhada durante o tratamento.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

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

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

Atenção diabéticos: NEOZINE contém açúcar (NEOZINE 25 mg contém 15 mg de dextrina e NEOZINE 100 mg contém 30 mg de dextrina).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas:

- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico, porém utilizar um anticolinérgico.

- medicamentos que podem induzir torsades de pointes: antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos da classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilida, sotalol), certos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, ciamemazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, aloperidol), outros neurolépticos (pimozida) e outros semelhantes: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV: risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes.

Associações desaconselhadas:

- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e neurolépticos. Nos pacientes parkinsonianos, deve-se utilizar doses mínimas eficazes de qualquer dos dois medicamentos.

- agonistas dopaminérgicos em parkinsonianos: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e neurolépticos. O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da “síndrome maligna dos neurolépticos”).

- outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes (halofantrina, moxifloxacina, pentamidina e esparfloxacina): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. Caso seja possível, deve ser interrompido o medicamento torsadogênico não anti-infeccioso. Caso a associação não possa ser evitada, deve ser controlado previamente o intervalo QT e deve ser monitorizado o eletrocardiograma.

Associações que necessitam de cuidados:

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

- medicamentos bradicardisantes (antagonistas de cálcio bradicardisantes: diltiazem, verapamil; betabloqueadores (exceto o sotalol); clonidina, guanfacina, digitálicos): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. É necessária observação clínica e eletrocardiográfica.

- medicamentos hipopotassemiantes (diuréticos hipopotassemiantes, laxantes estimulantes, anfotericina B pela via IV, glicocorticoide tetracosactide): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. A observação deve ser clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica.

Associações a serem consideradas:

- anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensivo e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo); pela guanetidina.

- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H₁ anticolinérgicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura na boca.

- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da guanetidina no seu local de ação, a fibra simpática).

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

- metabolismo do citocromo P450 2D6: a levomepromazina e seus metabólitos não-hidroxilados são relatados como sendo inibidores do citocromo P450 2D6. A coadministração de levomepromazina e fármacos que são principalmente metabolizados pelo sistema enzimático do citocromo P450 2D6 podem resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NEOZINE deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

Neozine 25 mg: Comprimido revestido, redondo, de cor branca a creme.

Neozine 100 mg: Comprimido revestido, redondo, biconvexo, de cor branca a ligeiramente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Uso adulto:

Psiquiatria: iniciar com 25 a 50 mg divididos em 2 a 4 administrações nas primeiras 24 horas; nos dias subsequentes, aumentar a dose de maneira lenta e progressiva até se atingir a dose diária útil (150 a 250 mg); no início do tratamento, o paciente deverá permanecer deitado por uma hora após a administração de cada dose.

Terapia adjuvante da dor em pacientes terminais: administrar 50 mg, 2 a 5 vezes por dia; aumentar progressivamente a dose, se necessário, até 300 ou 500 mg; em seguida reduzir progressivamente até uma dose de, em média, 50 a 75 mg por dia.

Uso em crianças:

Como as doses pediátricas dificilmente podem ser obtidas com a apresentação comprimidos, deve ser utilizada a apresentação solução oral a 4% para estes pacientes. Não se recomenda o uso de NEOZINE em crianças menores de 2 (dois) anos de idade.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

Com doses mais baixas:

Distúrbios neurovegetativos:

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

Alterações neuropsíquicas:

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

Com doses mais elevadas:

Discinesias precoces (torcicolos espasmódicos, crises oculógiras, trismo);

Síndrome extrapiramidal:

- acinética, com ou sem hipertonía, e que cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;

- hipercinético-hipertônica, excito-motora;
- acatisia.

Discinesias tardias, que sobrevivem de tratamentos prolongados. As discinesias tardias às vezes surgem após a interrupção do neuroléptico e desaparecem quando da reintrodução ou do aumento da posologia. Os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar piora do quadro.

Alterações endócrinas e metabólicas:

- hiperprolactinemia: amenorreia, galactorreia, ginecomastia, impotência, frigidez;
- irregularidade no controle térmico;
- ganho de peso;
- hiperglicemia, alteração de tolerância à glicose.

Raramente e dose-dependente:

Distúrbios cardíacos:

- Prolongamento do intervalo QT;
- Casos muito raros de torsades de pointes relatados;
- Houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide Advertências e Precauções), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.

Mais raramente e não dose-dependente:

Alterações cutâneas:

- Reações cutâneas alérgicas;
- Fotossensibilização.

Alterações hematológicas:

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

Alterações oftalmológicas:

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

Outros problemas observados:

- Positivização dos anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico;
- Possibilidade de icterícia colestática;
- Síndrome maligna dos neurolépticos (vide Advertências e Precauções).
- Foram relatados casos muito raros de enterocolite necrosante, a qual pode ser fatal, em pacientes tratados com levomepromazina. Priapismo também foi relatado muito raramente.
- Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, e casos de trombose venose profunda foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide Advertências e Precauções).
- Intolerância à glicose, hiperglicemia (vide Populações Especiais).

Distúrbios do sistema nervoso:

- Estado de confusão, delírio e convulsão.

Distúrbios hepatobiliares:

- Lesões hepáticas mistas hepatocelulares e colestáticas.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição:

- Hiponatremia e Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH).

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

10. SUPERDOSE

Síndrome parkinsoniana gravíssima, convulsão e coma.

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

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

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.1300.0301

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada



Atendimento ao Consumidor

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

IB250613A

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS/ 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?/ 10. SUPERDOSE	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20
25/06/2014		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014		(10451) - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20