CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

LEVOZINE®
(cloridrato de levomepromazina)

Solução Oral
40 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LEVOZINE
cloridrato de levomepromazina

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 10 frascos de 20 mL de solução de 40 mg/mL.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
cloridrato de levomepromazina.....44,436 mg
(equivalente a 40 mg de levomepromazina base)
veículo q.s.p..... .....1,0 mL
Excipientes: sacarose, ácido ascórbico, glicerol, álcool etílico, aroma caramelo, corante marrom caramelo 150a, água para injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

Cada gota contém 1 mg de cloridrato de levomepromazina
Cada 1 mL de **Cloridrato de levomepromazina** 4% solução oral equivale a 40 gotas

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Cloridrato de levomepromazina 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 significantemente maior no grupo de pacientes tratados com risperidona que nos outros dois grupos.
Reduções nos resultados da Escala de Ansiedade Psicótica foram significantemente maiores nos pacientes tratados com risperidona do que nos pacientes tratados com levomepromazina; a diferença entre o haloperidol e a levomepromazina não foi significante. 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.

Referências
Blin O, Azorin JM, Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1996; 16(1): 38-44.
Oliver DJ. The use of methotrimeprazine in terminal care. Br J Clin Pract 1985; 39(9): 339-340.

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 do cloridrato de 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 ao cloridrato de levomepromazina e aos demais componentes do produto;
- em crianças menores de 1 ano, devido a uma possível associação entre o uso de produtos contendo fenotiazina e a Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI);

Relativas:
- amamentação (vide "Advertências e Precauções - 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
Advertências
Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angiodema, foram relatadas com o uso de cloridrato de levomepromazina. Em casos de reação alérgica, o tratamento com cloridrato de levomepromazina deve ser interrompido e o tratamento sintomático apropriado iniciado (vide "Reações Adversas").
Cloridrato de levomepromazina deve ser evitado em pacientes com disfunções hepáticas ou renal, doença de Parkinson, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia grave ou hipertrofia da próstata, ou em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo estreito ou agranulocitose.

Sintomas agudos de abstinência, incluindo náuseas, vômitos, cefaleia, ansiedade, agitação, discinesia, distonia, regulação da temperatura perturbada e insônia, foram muito raramente relatados após a interrupção abrupta de altas doses do neuroléptico.
Também pode ocorrer recidiva, e foi relatado o surgimento de reações extrapiramidais. Portanto, a retirada gradual é aconselhável. Os sintomas de abstinência podem ocorrer após tratamento em qualquer dose. A suspensão do tratamento deve ocorrer sob estreita supervisão médica.
Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide "Reações Adversas").
Exceto nas situações de emergência, é recomendado realizar um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

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. O cloridrato de levomepromazina 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.

O monitoramento cuidadoso do tratamento com cloridrato de levomepromazina é necessário quando administrado em pacientes idosos que exibem maior suscetibilidade à hipotensão ortostática, sedação e efeitos extrapiramidais, constipação crônica (risco de íleo paralítico) e possível hipertrofia prostática.

Cloridrato de levomepromazina deve ser usado com cautela em idosos devido à sua suscetibilidade a drogas que agem no sistema nervoso central e uma dosagem inicial mais baixa é recomendada. Há um risco aumentado de parkinsonismo induzido por drogas em idosos, especialmente após o uso prolongado.
Cloridrato de levomepromazina deve ser usado com precaução em idosos, especialmente durante o tempo muito quente ou muito frio (risco de hiper, hipotermia).

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

Como agranulocitose foi relatada, o monitoramento regular do hemograma completo é recomendado. A ocorrência de infecções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de discrasia sanguínea (vide "Reações Adversas") e requer investigação hematológica imediata.
Todos os pacientes devem ser informados que o aparecimento de febre, dor de garganta, angina e infecção requerem 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 neuroléptica
Em caso de hipertermia inexplicável, o tratamento deve ser interrompido, uma vez que este pode ser um dos sinais de síndrome maligna descrita com o uso de neurolépticos (palidez, hipertermia, problemas vegetativos, alteração da consciência e rigidez muscular). Os sinais de disfunção vegetativa como sudorese e instabilidade arterial podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Com exceção de situações excepcionais, o cloridrato de levomepromazina não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

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

Casos muito raros de enterocolite necrosante potencialmente fatal foram reportados (vide "Reações Adversas").

O risco de aparecimento de discinesia tardia, mesmo em doses baixas, especialmente em crianças e idosos, deve ser levado em consideração.

Populações especiais
Em crianças, devido ao impacto cognitivo, é recomendado um exame clínico anual avaliando a capacidade de aprendizagem. A posologia deve ser 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.
Não se recomenda o uso de cloridrato de levomepromazina em crianças com menos de 2 (dois) anos de idade.

Devido à presença de sacarose no medicamento, este é contraindicado em caso de intolerância à frutose, síndrome de má-absorção da glicose e galactose e de déficit na sucrase-isomaltase. Devido à presença de álcool, essas apresentações não são recomendadas em pacientes com doença hepática.

Cloridrato de levomepromazina foi associada a reações distônicas. Portanto, deve ser usada com cautela, especialmente em crianças.

Precauções
Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de levomepromazina.
Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com cloridrato de levomepromazina devem realizar monitoramento glicêmico (controle do açúcar no sangue) apropriado durante o tratamento (vide "Reações Adversas").

O cloridrato de levomepromazina pode diminuir o limiar epileptógeno (vide "Reações Adversas") e deve ser usado com cautela em pacientes epilépticos.

A monitorização cuidadosa do tratamento do cloridrato de levomepromazina é necessária em:
- pacientes portadores de certas afecções cardiovasculares, devido aos efeitos quinidínicos, taquicardisantes e hipotensores desta classe de medicamentos;

- pacientes com insuficiência hepática e/ou renal grave, devido ao risco de acúmulo;- pacientes epilépticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.

Devido ao risco de fotossensibilização, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição à luz solar direta.

A absorção de álcool, assim como a administração de medicamentos contendo álcool em sua formulação, são fortemente desaconselhadas durante o tratamento com cloridrato de levomepromazina.
As fenotiazinas podem ser aditivas ou podem potencializar a ação de outros depressores do SNC, como opiáceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais ou álcool.

Precauções devem ser tomadas com insuficiência hepática, devido ao risco de overdose.

No início do tratamento com cloridrato de levomepromazina devem ser realizados testes da função hepática. Durante o tratamento crônico, os exames de acompanhamento devem ser realizados pelo menos a cada 6-12 meses.

O cloridrato de levomepromazina 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.
Pacientes idosos não devem usar o medicamento sem orientação médica.

Gravidez
O uso de cloridrato de levomepromazina não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.
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 às 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 cloridrato de levomepromazina.

Dados disponíveis de estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva, no entanto, os dados disponíveis em animais não demonstraram efeito teratogênico. Dados de estudos epidemiológicos disponíveis em crianças expostas no útero ao cloridrato de levomepromazina não excluem o risco de malformações congênitas.
Consequentemente, o risco teratogênico, se existe, parece pequeno. Recomenda-se, portanto, limitar a duração da prescrição de cloridrato de levomepromazina 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.

Aconselhe as pacientes a informar seu médico sobre uma gravidez conhecida ou suspeita. Aconselhe as pacientes a evitar engravidar durante o tratamento com este medicamento. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos anticoncepcionais eficazes.

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

Lactação

As fenotiazinas podem ser excretadas no leite, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com cloridrato de levomepromazina.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade em animais.

Em humanos, por causa da interação com receptores de dopamina, o cloridrato de levomeprazina pode causar hiperproactinemia, que pode ser associada à diminuição da fertilidade nas mulheres. Alguns dados sugerem que o tratamento com cloridrato de levomeprazina esteja associado à diminuição da fertilidade em pacientes masculinos.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser avisados sobre sonolência, tontura e visão turva e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas, especialmente durante os primeiros dias de tratamento, até que saibam como cloridrato de levomepromazina os afeta.

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

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes

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

Atenção: Contém 400 mg de sacarose por mL. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.
Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes. Atenção: Contém sacarose.

Atenção: Contém corante marrom caramelo 150 a que pode eventualmente causar reações alérgicas.

Este medicamento contém 6 % de álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.

Este medicamento pode causar danos ao fígado. Por isso, seu uso requer acompanhamento médico estrito e exames laboratoriais periódicos para controle.

Atenção: Contém edulcorante.

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

- 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”);

- 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;
- 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;
- medicamentos antipsicóticos, quando usados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e medicamentos que causam desequilíbrio eletrolítico, apresentam um risco aumentado de arritmias;
- a ação de alguns medicamentos pode ser combatida por neurolépticos fenotiazínicos, estes incluem anfetamina, clonidina, adrenalina;

Associações que necessitam de cuidados
- metabolismo do citocromo P450 2D6: cloridrato de levomepromazina e seus metabólitos não hidroxilados são relatados como sendo inibidores do citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Há a possibilidade de interação farmacocinética entre inibidores da CYP2D6, como fenotiazina, e substratos da CYP2D6. A coadministração de cloridrato de levomepromazina e fármacos que são principalmente metabolizados pelo sistema enzimático CYP2D6 podem resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos. Monitorar pacientes para reações adversas dose-dependente associadas com substratos da CYP2D6, tais como amitriptilina/óxido-N amitriptilina;
- Cloridrato de levomepromazina deve ser evitado em pacientes tomando inibidores da monamina oxidase nos 14 dias anteriores, e inibidores da monamina oxidase devem ser evitados durante o uso de Cloridrato de levomepromazina;
- medicamentos que são pró-convulsivantes, ou que reduzem o limiar convulsivo, em uso combinado, devem ser cuidadosamente avaliados devido à gravidade do risco adicional (vide “Advertências e Precauções”);
- 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;
- a administração de cloridrato de levomepromazina com agentes antidiabéticos pode levar a um aumento nos níveis de açúcar no sangue. Aumente o monitoramento dos níveis de sangue e urina;

Associações a serem consideradas
- anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensivo e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da guanetidina no seu local de ação, a fibra simpática);
- 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;
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição); barbitúricos; benzodiazepínicos; ansiolíticos outros como benzodiazepínicos (carbamatos, captodiame, etifoxina); hipnóticos; antidepressivos sedativos; anti-histamínicos H1 sedativos; anti-hipertensivos centrais; baclofeno; talidomida: aumento da depressão central. As ações depressoras do SNC dos neurolépticos podem ser intensificadas (aditivamente) pelo álcool, barbitúricos e outros sedativos. Pode ocorrer depressão respiratória. A alteração do estado de

vigília pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool;
- lítio: risco de aparecimento de sinais neuropsiquiátricos sugestivos de síndrome neuroléptica maligna ou envenenamento com lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
Solução oral límpida e isenta de partículas estranhas, cor castanho escuro e odor característico de caramelo.

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 do cloridrato de levomepromazina é essencialmente individual e deve ser fixada pelo médico.
Este medicamento **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. Este medicamento **deve ser diluído em água açucarada** e nunca administrado diretamente sobre a língua.
Cada 1 mL = 40 gotas (1 gota = 1 mg de cloridrato 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 cloridrato de levomepromazina 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 cloridrato de levomepromazina 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).
Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e sistema linfático
Desconhecida: agranulocitose, recomenda-se a realização de hemogramas regularmente; leucopenia.
Distúrbios endócrinos
Desconhecida: desregulação térmica, hiperprolactinemia que pode resultar em galactorreia, ginecomastia,amenorreia, impotência; frigidez.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição
Desconhecida: intolerância à glicose, hiperglicemia (vide "Advertências e Precauções"), hiponatremia,síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios psiquiátricos
Desconhecida: estados de confusão, delírio, indiferença, reações de ansiedade, variações do estado de humor.

Distúrbios do sistema nervoso
Incomum: convulsões.
Desconhecida: parkinsonismo (com dosagem alta prolongada); sedação ou sonolência, mais acentuadas no início do tratamento; discinesia precoce (torcicolos espasmódicos, crises oculógiras, trismo); discinesia tardia, que sobrevêm de tratamentos prolongados. A discinesia tardia pode ocorrer após a interrupção do neuroléptico e desaparece quando da reintrodução ou do aumento da posologia; os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar piora do quadro.
Síndrome extrapiramidal:
- acinética, com ou sem hipertonia, e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- hipercinética;
- hipertônica, excitação motora;
- acatisia.
Desconhecida: síndrome maligna dos neurolépticos (vide "Advertências e Precauções"); efeitos anticolinérgicos como íleo paralítico, risco de retenção urinária, secura da boca, constipação, distúrbios de acomodação visual.

Distúrbios oculares
Desconhecida: depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido ao acúmulo do medicamento e, em geral, sem alterar a visão.

Distúrbios cardíacos
Desconhecida: torsades de pointes.
Alterações no ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações na onda U e na onda T; arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio a-v, taquicardia ventricular, que pode resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com neurolépticos como fenotiazina, possivelmente relacionada à dose.

Este medicamento pode 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).

Distúrbios vasculares
Casos de tromboembolismo venoso (incomum), incluindo casos de embolismo pulmonar (desconhecida), algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda (desconhecida) foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide "Advertências e Precauções").
Desconhecida: hipotensão ortostática.

Distúrbios gastrintestinais
Desconhecida: enterocolite necrosante, a qual pode ser fatal, foi relatada em pacientes tratados com cloridrato de levomepromazina.

Distúrbios hepatobiliares
Desconhecida: lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas e mistas.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática _____ (colocar a frequência da monitorização).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Desconhecida: reações cutâneas alérgicas; fotossensibilidade.

Gestação, puerpério e condições perinatais
Desconhecida: síndrome de abstinência neonatal.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama
Desconhecida: priapismo.

Distúrbios gerais e condições do local de administração
Houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide "Advertências e Precauções"), bem como casos de morte súbita inexplicável em pacientes que administraram neurolépticos como fenotiazina.

Investigações
Desconhecida: ganho de peso, sorologia positiva para anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível no Portal da Anvisa, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Doses altas causam depressão do sistema nervoso central, apresentando-se como letargia, disartria, ataxia, estupor, redução da consciência ao coma, convulsões; midríase; sintomas cardiovasculares (relacionados ao risco de prolongamento do intervalo QT), como hipotensão, taquicardia ventricular e arritmia; depressão respiratória; hipotermia. Esses efeitos podem ser potencializados por outros medicamentos ou pelo álcool. A síndrome anticolinérgica pode ocorrer. Pode ocorrer síndrome parkinsoniana grave. Em caso de superdosagem de cloridrato de levomepromazina, tome todas as medidas adequadas imediatamente.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0593
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/01/2022.

R_0593_00-1

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/12/2024	------	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	- -----	------	-----	Bula Paciente e Profissional da Saúde: Inclusão Inicial de Texto de Bula no Bulário Eletrônico da ANVISA	VP/VPS	Embalagens contendo 10 frascos de 20 mL de solução de 40 mg/mL