

**Levozine<sup>®</sup> (maleato de levomepromazina)**  
**Local de fabricação: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

**Levozine<sup>®</sup>**  
**maleato de levomepromazina**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Comprimido revestido**

**25 mg e 100 mg**

**MODELO DE BULA PARA O**  
**PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Levozine<sup>®</sup>**

**maleato de levomepromazina**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÃO

Embalagens contendo 200 comprimidos revestidos de 25 mg ou 100 mg.

### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

maleato de levomepromazina (equivalente a 25 mg de levomepromazina).....33,8 mg

excipiente q.s.p. ....1 comprimido revestido

Excipientes: amido pré gelatinizado, povidona, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol 6000, macrogol 400, hipromelose, dióxido de titânio, polissorbato 80

#### Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

maleato de levomepromazina (equivalente a 100 mg de levomepromazina).....135 mg

excipiente q.s.p. ....1 comprimido revestido

Excipientes: amido pré gelatinizado, povidona, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol 6000, macrogol 400, hipromelose, dióxido de titânio, polissorbato 80

## II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Levozine<sup>®</sup> (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 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.

### **Referências Bibliográficas**

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 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 antihistamínicas 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 retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- ;
- 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 "Advertências e Precauções - 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.**

**Este medicamento contém lactose.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Advertências

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. Levomepromazina deve ser usada 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, levomepromazina deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide: Reações Adversas).

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, 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).

Levomepromazina deve ser evitado em hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis, hipertrofia da próstata.

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

### **Precauções**

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

A levomepromazina pode diminuir o limiar epileptógeno (vide: Reações Adversas) e deve ser usado com cautela em pacientes epiléticos

A monitorização cuidadosa do tratamento da 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 idosos exibindo grande sensibilidade à hipotensão ortostática, sedação e outros efeitos extrapiramidais; constipação crônica (risco de íleo paralítico); eventual hipertrofia prostática;
- pacientes epiléticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.

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

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

No início do tratamento com 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.

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.

### **Gravidez**

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 hipertonía, sonolência, agitação.
- Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com 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 a levomepromazina não excluem o risco de malformações congênitas. Portanto, o uso 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.

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

**Categoria de risco na gravidez: C.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Lactação**

A levomepromazina é excretada no leite materno em baixas quantidades. O risco para a criança que está sendo amamentada não pode ser excluído. Deve-se decidir entre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapia com levomepromazina, levando-se em conta os benefícios da amamentação para a criança e o da terapia para a mulher.

**Fertilidade**

Não existem dados de fertilidade em animais.

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

**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, desorientação e confusão ligado ao medicamento, sobretudo no início do tratamento.

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

**Este medicamento contém lactose**

**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-infeetivo. 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.

#### **Associações que necessitam de cuidados:**

- metabolismo do citocromo P450 2D6: a 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 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;
- 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.

#### **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 H<sub>1</sub> 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, captodiam, etifoxina); hipnóticos; antidepressivos sedativos; anti-histamínicos H<sub>1</sub> 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**

### **Cuidados de conservação**

Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz e umidade.

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:

Comprimidos Revestidos de 25mg: comprimido biconvexo, sem sulco, com logotipo e na cor branca.

Comprimidos Revestidos de 100mg: comprimido biconvexo, sem sulco, com logotipo e na cor branca.

**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 Levozine® em crianças menores de 2 (dois) anos de idade.**

Não há estudos dos efeitos 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.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ( $> 1/10$ ).

Reação comum ( $> 1/100$  e  $\leq 1/10$ ).

Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$ ).

Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$ ).

Reação muito rara ( $\leq 1/10.000$ ).

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 hipertonía, 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.

#### **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.

#### **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 levomepromazina.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

Desconhecida: lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas e mistas.

#### **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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **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.**

#### **III- DIZERES LEGAIS**

**MS nº 1.0298.0028**

**Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446**

**Registrado e comercializado por:**

**CRISTÁLIA** - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.  
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP  
CNPJ nº 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

**Fabricado e Registrado por:**

**CRISTÁLIA** - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.  
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP  
CNPJ nº 44.734.671/0001-51

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918**

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



R\_0028\_02

**Levozine<sup>®</sup>**  
**maleato de levomepromazina**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Solução**  
**40 mg/mL**

**MODELO DE BULA PARA O**  
**PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Levozine®**

**maleato de levomepromazina**

### APRESENTAÇÃO

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

### USO ORAL

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

### COMPOSIÇÃO

**Cada mL da solução contém:**

maleato de levomepromazina.....40 mg

excipiente q.s.p. ....1 mL.

Excipientes: álcool benzílico, álcool etílico, aroma de caramelo, mistura de corante artificial marrom chocolate e água purificada.

Cada gota contém 1 mg de maleato de levomepromazina.

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

## II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1.INDICAÇÕES

Levozine® (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 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.

#### **Referências Bibliográficas**

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 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 retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- 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: 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**

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. Levomepromazina deve ser usada 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 au mentada 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, levomepromazina deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide “Reações Adversas”).

Todos os paciente deve ser informado 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, 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).

Este medicamento deve ser evitado em hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis, hipertrofia da próstata.

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 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.

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

Deve-se levar em consideração a presença de álcool na formulação do produto (vide: Composição).

### **Precauções**

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com levomepromazina.

Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com levomepromazina devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide: Reações Adversas).

A levomepromazina pode diminuir o limiar epileptógeno (vide “Reações Adversas”) e deve ser usado com cautela em pacientes epiléticos.

A monitorização cuidadosa do tratamento da 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 idosos exibindo grande sensibilidade à hipotensão ortostática, sedação e outros efeitos extrapiramidais; constipação crônica (risco de íleo paralítico); eventual hipertrofia prostática;
- pacientes epiléticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.

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

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

No início do tratamento com 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.

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.

### **Gravidez**

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 hipertonía, sonolência, agitação.
- Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com 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 a levomepromazina não excluem o risco de malformações congênitas. Portanto, o uso 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.

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



**Categoria de risco na gravidez: C.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Lactação**

A levomepromazina é excretada no leite materno em baixas quantidades. O risco para a criança que está sendo amamentada não pode ser excluído. Deve-se decidir entre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapia com levomepromazina, levando-se em conta os benefícios da amamentação para a criança e o da terapia para a mulher.

**Fertilidade**

Não existem dados de fertilidade em animais.

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

**Efeitos 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, desorientação e confusão ligado ao medicamento, sobretudo no início do tratamento.

**Durante o tratamento com Levozine<sup>®</sup>, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

**Devido à presença de álcool na formulação de Levozine<sup>®</sup>, 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:**

- 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-infeccioso. 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.

**Associações que necessitam de cuidados:**

- metabolismo do citocromo P450 2D6: a 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 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;
- 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 (saís, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrointestinal 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);
- 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, captodiam, 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****Cuidados de conservação**

Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade é de 36 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, Castanho escuro, 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 de Levozine® é essencialmente individual e deve ser fixada pelo médico.

Levozine® 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 da tampa.

2- Virar o frasco para iniciar o gotejamento.

MANTÊ-LO INCLINADO EM APROXIMADAMENTE 45°.

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

Cada 1 mL = 40 gotas (1 gota = 1 mg de maleato 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 administradas diretamente na língua.

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

**Uso adulto:**

**Psiquiatria:** Iniciar com 25 a 50 mg divididos em 2 a 4 tomadas 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 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 levomepromazina administrada 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  $\leq 1/10$ ).

Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$ ).

Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$ ).

Reação muito rara ( $\leq 1/10.000$ ).

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;
- hiperkinética; - 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.

#### **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 levomepromazina.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

Desconhecida: lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas e mistas

#### **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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### **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.**

**III- DIZERES LEGAIS**

**MS nº 1.0298.0028**

**Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446**

**CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**



R\_0028\_02

**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
26/01/2021	----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Correção de código interno R_0028_01  Em conformidade com a adequação à Bula Padrão de Neozine (Sanofi), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 29/10/2020	VP e VPS	Solução 40 mg/ml
15/12/2020	4436425/20-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VPS: 9- Reações adversas  Item alterado para adequação à Bula Padrão de Neozine (Sanofi), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 29/10/2020	VP e VPS	Solução 40 mg/ml
09/10/2018	0991382/18-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<u><b>VP:</b></u> 3-Quando não devo usar este medicamento? 4- O que devo saber antes de usar este medicamento? 8- Quais os males que este medicamento pode me causar? <u><b>VPS:</b></u> 5 – Advertências e precauções 6-Interações medicamentosas 9 – Reações Adversas  Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Neozine (Sanofi), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 03/09/2018	VP e VPS	Solução 40 mg/ml
19/02/2018	0131705/18-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<u><b>VP:</b></u> 6-Como devo usar este medicamento?  <u><b>VPS:</b></u> 8-Posologia e modo de usar	VP e VPS	Solução de 40 mg/mL

29/08/2017	1832033/17-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p><b><u>VP:</u></b></p> <p>4-O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p><b><u>VPS:</u></b></p> <p>5-Advertências e precauções 6-Interações medicamentosas</p> <p>Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Neozine (Sanofi), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 01/06/2017</p>	VP e VPS	Solução de 40 mg/mL
19/12/2016	2619997/16-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p>Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Neozine (Sanofi), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 26/07/2013</p>	VP e VPS	Solução de 40 mg/mL