

LEPONEX[®]
clozapina**ATENÇÃO**

LEPONEX pode causar agranulocitose (diminuição do número das células de defesa do sangue). Seu uso deve ser limitado a pacientes:

- com esquizofrenia que sejam resistentes ou intolerantes ao tratamento farmacológico com antipsicóticos convencionais, ou pacientes com esquizofrenia ou distúrbios esquizoafetivos que estão em risco de comportamento suicida (veja “Indicações”),
- que apresentem antes do início do tratamento valores normais de leucócitos [contagem dos glóbulos brancos $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e contagem total de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)],
- e nos quais se possam realizar controles hematológicos periódicos. Recomenda-se que a frequência da contagem de glóbulos brancos seja SEMANAL nos seis primeiros meses de tratamento e QUINZENAL após esses seis primeiros meses.

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

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

O uso de clozapina é contra-indicado em pacientes com doença cardíaca grave e em pacientes com diagnóstico de desordens psicóticas severas que não responderam a outros neurolépticos. Os médicos preceptores devem observar rigorosamente as medidas de segurança necessárias para o uso de LEPONEX. Nos casos em que existir suspeita de toxicidade cardíaca causada por LEPONEX (por exemplo, miocardite e cardiomiopatia), o tratamento com clozapina deve ser imediatamente descontinuado e pacientes que apresentaram miocardite induzida pelo uso de LEPONEX não devem ser novamente expostos ao medicamento.

Em todas as consultas, o paciente que recebe LEPONEX deverá ser lembrado de contatar imediatamente o médico se começar a desenvolver qualquer tipo de infecção. Outros sintomas aos quais deve-se prestar especial atenção incluem fadiga, queixas de sintomas de gripe, como febre ou faringite, hipotensão, aumento da pressão jugular venosa e qualquer outro sinal de infecção ou sugestivo de neutropenia e/ou toxicidade cardíaca.

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

LEPONEX deve ser dispensado sob rigorosa supervisão médica em concordância com as recomendações oficiais.

Formas farmacêuticas e apresentações

Comprimidos de 25 mg - Embalagem com 20 comprimidos.

Comprimidos de 100 mg - Embalagens com 30 ou 450* comprimidos.

* Apresentações de Uso Restrito a Hospitais

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido de LEPONEX contém 25 mg ou 100 mg de clozapina.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: LEPONEX é um medicamento indicado no tratamento de transtornos psiquiátricos em pacientes resistentes ou intolerantes aos efeitos colaterais graves de outros medicamentos usados para a mesma finalidade.

LEPONEX só deve ser tomado se receitado pelo médico. A dose deste medicamento é decidida pelo médico, em cada caso individualmente, de acordo com a gravidade da doença.

Cuidados de armazenamento: LEPONEX deve ser protegido da umidade.

Prazo de validade: O prazo de validade está indicado no cartucho. Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação: LEPONEX somente deve ser usado durante a gravidez se o médico o prescrever especificamente. Portanto, informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Como LEPONEX pode passar para o leite, as mães tratadas com LEPONEX não devem amamentar. Informe ao seu médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Para que o tratamento tenha sucesso, deve-se tomar a dose recomendada pelo médico e em hipótese alguma deve-se tomar quantidade maior ou menor do que a receitada. Se você achar que a dose está muito fraca ou muito forte, discuta o assunto com seu médico.

Se você deixar de tomar uma dose de LEPONEX, tome-a logo que possível. Não tome, se faltar menos de 4 horas para a próxima dose. Tome, então, a próxima dose no horário certo e continue com o esquema regular.

Se você parar de tomar LEPONEX por mais de dois dias, não recomece o tratamento, mas contate seu médico para obter instruções sobre a dose.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Em casos raros, LEPONEX pode causar deficiência de glóbulos brancos. Por isso, é importante a realização regular de exames de sangue. Estes devem ser feitos semanalmente durante os seis primeiros meses de tratamento com LEPONEX e, a partir de então, quinzenalmente.

Além disso, você deve consultar seu médico imediatamente aos primeiros sinais de resfriado, gripe, febre, dor de garganta ou qualquer outra infecção. Ele poderá avaliar o número de glóbulos brancos e tomar as medidas necessárias.

- Devem ser realizados exames de sangue regularmente.
- Informe imediatamente ao seu médico se ocorrerem dor de garganta, febre ou infecções.
- Compareça para os exames de sangue, exatamente como for recomendado pelo seu médico.

Os efeitos colaterais mais graves de LEPONEX são uma possível redução do número de glóbulos brancos, o que aumenta o risco de infecções, a ocorrência de convulsões e febre e, especialmente no começo do tratamento, a redução da pressão arterial e desmaio.

Os efeitos colaterais mais frequentes são cansaço, sonolência, tontura, produção aumentada ou diminuída de saliva, sudorese e palpitações.

Outros efeitos colaterais que podem ocorrer são prisão de ventre, enjôo, aumento de peso, dificuldade visual de leitura, dificuldade de urinar ou retenção de urina e movimentos anormais. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

Em casos raros, LEPONEX pode produzir confusão mental, inquietação, dificuldade de deglutição, alterações cardíacas, tromboembolismo e inflamação do pâncreas. Informe imediatamente ao seu médico se ocorrer enjôo, vômitos e/ou perda do apetite.

Se você estiver preocupado com alguns desses efeitos ou se você tiver outros efeitos indesejados não mencionados aqui, informe ao seu médico sobre o aparecimento das reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

LEPONEX pode intensificar o efeito de álcool, medicamentos para dormir, tranquilizantes e antialérgicos. Deve-se informar o médico antes de se tomar qualquer outro medicamento (inclusive aqueles de venda sem prescrição médica).

Contra-indicações e precauções

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

LEPONEX não deve ser usado por pessoas que tenham número muito baixo de glóbulos brancos ou que tenham tido, alguma vez, doença que comprometa a formação das células sangüíneas. LEPONEX é também contra-indicado em casos de doenças graves do fígado, rins e coração ou no caso de epilepsia não controlada com medicamentos anticonvulsivantes.

Em pacientes com doença hepática, é necessária a realização regular de exames da função hepática.

É essencial que você informe ao seu médico sobre a existência de um aumento da próstata, convulsões, glaucoma (aumento da pressão intra-ocular), alergia ou qualquer outra condição médica.

LEPONEX pode causar sonolência, especialmente no início do tratamento. Portanto, durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos e/ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas, até que se tenha habituado ao medicamento e a sonolência tenha desaparecido.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

Em caso de ingestão acidental de dose excessiva, contate seu médico imediatamente.

Esse medicamento foi receitado para tratar seu problema médico atual. Não deve ser dado a outra pessoa ou usado para qualquer outro problema.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: agente antipsicótico.

LEPONEX (clozapina) tem demonstrado ser diferente dos demais antipsicóticos.

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

Clinicamente, LEPONEX produz sedação rápida e acentuada e exerce efeito antipsicótico em pacientes com esquizofrenia resistente a outros agentes antipsicóticos. Nesses pacientes, LEPONEX é eficaz no alívio tanto de sintomas esquizofrênicos positivos como negativos em estudos de curto e longo prazo. Em um estudo clínico duplo-cego realizado em 319 pacientes resistentes ao tratamento, melhora clinicamente relevante foi observada em 6 semanas em cerca de 30% dos pacientes tratados com LEPONEX. Dois estudos abertos, nos quais os pacientes foram tratados por 12 meses, mostraram melhora clinicamente relevante em 37% dos pacientes nas primeiras 6 semanas de tratamento e 39% - 44% dos pacientes no final de 12 meses. A melhora foi definida como uma redução de mais de 20% da linha basal na *Brief Psychiatric Rating Scale Score*. Além disso, tem sido descrita melhora em alguns aspectos de alterações cognitivas.

Estudos epidemiológicos demonstraram também uma redução de aproximadamente sete vezes nas tentativas de suicídio e de quatro a seis vezes na mortalidade na ocorrência de suicídio em pacientes com esquizofrenia tratados com clozapina comparados com pacientes não-tratados. Em um estudo clínico multicêntrico randomizado realizado em 980 pacientes, LEPONEX reduziu o risco do comportamento suicida (conforme medido pela tentativa de suicídio e hospitalização para prevenção do suicídio) em 26% por um período de mais de 2 anos comparado à olanzapina. Este efeito expressivo em relação à olanzapina foi atingido, apesar do fato de que pacientes tratados com a olanzapina receberam concomitante e significativamente mais antipsicóticos, antidepressivos ansiolíticos, sedativos e estabilizadores de humor, do que os pacientes tratados com LEPONEX.

LEPONEX é único no sentido de não produzir virtualmente nenhuma das reações extrapiramidais mais relevantes, como distonia aguda e discinesia tardia. Além disso, síndrome parkinsoniana e acatisia são raras. Ao contrário dos antipsicóticos clássicos, clozapina produz pequena ou nenhuma elevação de prolactina, evitando, portanto, efeitos colaterais como ginecomastia, amenorréia, galactorréia e disfunções sexuais decorrentes do aumento da prolactina.

Reações adversas potencialmente graves produzidas pelo tratamento com LEPONEX são a granulocitopenia e a agranulocitose, com ocorrência estimada de 3% e 0,7%, respectivamente (veja “Precauções e Advertências”).

Farmacocinética

A absorção da clozapina por via oral é de 90% a 95%; nem a velocidade ou extensão da absorção é influenciada pela ingestão de alimentos.

A clozapina sofre eliminação pré-sistêmica moderada, o que resulta em biodisponibilidade absoluta de 50% a 60%. No estado de equilíbrio, quando administrada duas vezes ao dia, seus níveis plasmáticos máximos ocorrem, em média em 2,1 horas (variação: 0,4 a 4,2 horas), e o volume de distribuição é de 1,6 litro/kg. A clozapina liga-se aproximadamente a 95% das proteínas plasmáticas. Sua eliminação é bifásica, com meia-vida terminal média de 12 horas (variação: de 6 a 26 horas). Após doses únicas de 75 mg, a meia-vida terminal foi de 7,9 horas, passando a 14,2 horas, quando se atingiu o estado de equilíbrio com doses diárias de 75 mg durante pelo menos 7 dias. Aumentos posológicos de 37,5 mg para 75 mg e 150 mg, administrados duas vezes ao dia, após atingido o estado de equilíbrio, produziram aumentos linearmente proporcionais às doses na área sob a curva (AUC) de concentração plasmática/tempo, e também nas concentrações plasmáticas máxima e mínima.

A clozapina é quase completamente biotransformada antes da excreção. Dos metabólitos principais, somente o metabólito desmetilado apresenta atividade. Suas ações farmacológicas assemelham-se às da clozapina, mas são consideravelmente mais fracas e de duração mais curta. Somente traços da droga inalterada são detectados na urina e nas fezes. Aproximadamente 50% da dose administrada são excretados como metabólitos na urina e 30% nas fezes.

Dados de segurança pré-clínicos

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

Toxicidade aguda

Os estudos de toxicidade aguda em ratos, camundongos e cobaias revelaram valores de DL₅₀ compreendidos entre 190 e 681 mg/kg de peso corpóreo. Em cachorros, o valor de DL₅₀ foi aproximadamente 145 mg/kg; sinais de superdose consistiram em tremores musculares, comportamento agressivo e vômito.

Mutagenicidade

A clozapina e/ou os metabólitos foram isentos de potencial genotóxico quando investigados em testes de mutagenicidade *in vitro*, para indução de mutações genéticas, aberrações cromossômicas e danos primários de DNA. Não foi observada nenhuma atividade clastogênica *in vivo* (testes de micronúcleo da medula óssea em camundongos).

Carcinogenicidade

Em ratos *Sprague-Dawley (CD)* tratados sob uma dieta de 24 meses, as doses máximas toleradas de 35 mg/kg por dia de clozapina não demonstraram potencial carcinogênico. Da mesma forma, não se obteve efeitos tumorigênicos em dois estudos sob alimentação de 78 semanas em camundongos *Charles River (CD)*. No primeiro estudo, administrou-se doses superiores a 64 mg/kg aos machos, e acima de 75 mg/kg às fêmeas. No segundo estudo, a dosagem administrada para ambos os sexos foi de 61 mg/kg por dia.

Toxicidade na reprodução

Não se observou potencial embriotóxico ou teratogênico da clozapina em ratos ou coelhos. A fertilidade não foi afetada em ratos machos que receberam a droga durante um período de 70 dias antes do acasalamento.

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

Indicações

Esquizofrenia resistente ao tratamento

LEPONEX é indicado em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento, isto é, pacientes com esquizofrenia que não respondem ou são intolerantes aos demais antipsicóticos.

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

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

Risco de comportamento suicida recorrente

LEPONEX é indicado na redução do risco de comportamento suicida recorrente em pacientes com esquizofrenia ou distúrbio esquizoafetivo, os quais são considerados que tenham risco crônico em reviver o comportamento suicida, baseado no histórico e estado clínico recente. O comportamento suicida refere-se às ações de um paciente que se colocam em risco alto de morte.

Psicose durante a doença de Parkinson

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

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

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

Contra-indicações

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

Precauções e Advertências

Medidas especiais de precauções

Dada a possibilidade de ocorrer agranulocitose com o uso de LEPONEX, as seguintes medidas de precauções são imperiosas:

Os fármacos que tenham reconhecidamente relevante potencial de depressão da medula óssea não devem ser utilizados concomitantemente com LEPONEX. Além disso, a associação com antipsicóticos de ação prolongada deve ser evitada, em função da impossibilidade de se remover rapidamente do organismo esses medicamentos, que podem ser mielossuppressores, em situações em que isso seja necessário, como por exemplo, em caso de granulocitopenia.

Os pacientes com história de transtornos primários na medula óssea podem receber o tratamento apenas se o benefício superar o risco. Esses pacientes devem ser avaliados cuidadosamente por um hematologista antes do início do tratamento com LEPONEX.

Pacientes que apresentam baixa contagem de glóbulos brancos causada por neutropenia benigna étnica devem receber consideração especial e podem iniciar o tratamento com LEPONEX após o consentimento de um hematologista.

Acompanhamento da contagem de leucócitos e neutrófilos

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

A cada consulta, deve-se lembrar ao paciente que ele deve procurar o médico imediatamente se tiver algum tipo de infecção, febre, faringite ou outros sintomas de gripe. Um exame hematológico diferencial deve ser realizado imediatamente, se ocorrerem quaisquer sintomas ou sinais de infecção.

Contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos

Se durante as primeiras 18 semanas de tratamento com LEPONEX, houver a redução na contagem de glóbulos brancos entre 3.500/mm³ a 3.000/mm³ e/ou redução na contagem de neutrófilos entre 2.000/mm³ a 1.500/mm³, avaliações hematológicas devem ser realizadas pelo menos duas vezes por semana.

Após 18 semanas de tratamento com LEPONEX, avaliações hematológicas devem ser realizadas, pelo menos, duas vezes por semana, se a contagem de glóbulos brancos estiver entre 3.000/mm³ e 2.500/mm³ e/ou a contagem de neutrófilos estiver entre 1.500/mm³ e 1.000/mm³.

Além disso, se a contagem total de leucócitos durante o tratamento com LEPONEX apresentar uma redução substancial em relação ao valor inicial, deve-se repetir a contagem total e diferencial de leucócitos. Redução substancial é definida como a diminuição, de uma só vez, em 3.000 ou mais leucócitos por mm³ na contagem total ou a redução acumulada, no período de 3 semanas, de 3.000 ou mais leucócitos por mm³.

A descontinuação imediata de LEPONEX é obrigatória se a contagem dos glóbulos brancos for inferior a 3.000/mm³ ou se a contagem de neutrófilos for inferior a 1.500/mm³ durante as 18 primeiras semanas de tratamento ou se a contagem de leucócitos for inferior a 2.500/mm³ ou a contagem de neutrófilos inferior a 1.000/mm³ após as primeiras 18 semanas de tratamento. Deve-se realizar, então, diariamente a contagem total e diferencial de leucócitos e os pacientes devem ser observados em relação a sintomas de gripe ou a quaisquer outros sintomas que possam sugerir infecção. Após a descontinuação de LEPONEX, é necessária a realização de avaliações hematológicas até que ocorra a recuperação hematológica.

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

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

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

Tabela 1: Monitoramento sanguíneo durante os primeiros 6 meses de tratamento com LEPONEX.

Contagem de células sanguíneas		Ação requerida
Contagem de glóbulos brancos/mm³	Contagem de neutrófilos/mm³	
≥3500 (> 3,5 x 10 ⁹)	≥2000 (> 2,0 x 10 ⁹)	Continuar o tratamento com LEPONEX.
3000-3500 (3,0 x 10 ⁹ – 3,5 x 10 ⁹)	1500 – 2000 (1,5 x 10 ⁹ – 2,0 x 10 ⁹)	Continuar o tratamento com LEPONEX, amostragem sanguínea duas vezes por semana até a contagem estabilizar ou aumentar.
<3000 (<3,0 x 10 ⁹)	<1500 (<1,5 x 10 ⁹)	Interromper imediatamente o tratamento com LEPONEX, amostragem sanguínea diária até a anormalidade hematológica ser resolvida, monitorar para infecção. Não re-expor o paciente.

Tabela 2: Monitoramento sanguíneo após os 6 meses de tratamento com LEPONEX.

Contagem de células sanguíneas		Ação requerida
Contagem de glóbulos brancos/mm³	Contagem de neutrófilos/mm³	
≥3000 ($> 3,0 \times 10^9$)	≥1500 ($> 1,5 \times 10^9$)	Continuar o tratamento com LEPONEX.
2500-3000 ($2,5 \times 10^9 - 3,0 \times 10^9$)	1000 – 1500 ($1,0 \times 10^9 - 1,5 \times 10^9$)	Continuar o tratamento com LEPONEX, amostragem sanguínea duas vezes por semana até a contagem estabilizar ou aumentar.
<2500 ($< 2,5 \times 10^9$)	<1000 ($< 1,0 \times 10^9$)	Interromper imediatamente o tratamento com LEPONEX, amostragem sanguínea diária até a anormalidade hematológica ser resolvida, monitorar para infecção. Não re-expor o paciente.

No caso de interrupção do tratamento por motivos não-hematológicos

Os pacientes que estiveram em tratamento com LEPONEX por mais de 18 semanas e tenham interrompido o tratamento por mais de 3 dias, mas menos de 4 semanas, devem realizar a contagem dos glóbulos brancos e de neutrófilos, semanalmente, por mais 6 semanas, após a reintrodução da clozapina. Se não ocorrer anormalidade hematológica, a farmacovigilância a intervalos maiores, não superiores a 4 semanas, pode ser retomada. Se o tratamento com LEPONEX tiver sido interrompido por 4 semanas ou mais, é necessário o controle hematológico semanal nas 18 semanas seguintes ao reinício do tratamento.

Outras precauções

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

No caso de trombocitopenia, a descontinuação de LEPONEX é recomendada se a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/mm³.

Hipotensão ortostática, com ou sem síncope, pode ocorrer durante o tratamento com LEPONEX. Raramente (cerca de um caso em 3.000 pacientes tratados com LEPONEX) o colapso pode ser grave e acompanhado de parada respiratória ou cardíaca. Tais eventos têm maior probabilidade de ocorrer no início do tratamento, com o aumento rápido da dose; em ocasiões muito raras, eles ocorreram mesmo após a primeira dose. Portanto, os pacientes que iniciam o tratamento com LEPONEX necessitam de rigorosa supervisão médica. Taquicardia persistente em repouso, acompanhada de arritmias, taquipnéia e sintomas de falência cardíaca podem raramente ocorrer durante o primeiro mês de tratamento e muito raramente depois disso. A ocorrência destes sinais e sintomas necessitam de um diagnóstico de avaliação urgente para miocardite, especialmente durante o período de titulação. Se o diagnóstico de miocardite for confirmado, o uso de LEPONEX deve ser descontinuado. Muito raramente, durante o tratamento, os mesmos sinais e sintomas podem reaparecer e estarem ligados à ocorrência de cardiomiopatia. Uma nova investigação deve ser realizada e caso o diagnóstico seja confirmado, o uso de LEPONEX deve ser descontinuado a menos que os benefícios superem claramente os potenciais riscos para o paciente.

É necessário o monitoramento da pressão sanguínea nas primeiras semanas de tratamento dos pacientes com doença de Parkinson.

Em pacientes com história de convulsão ou com transtornos cardíacos ou da função renal, a dose inicial deve ser de 12,5 mg no primeiro dia, e o aumento da dose deve ser lento e com acréscimos pequenos. (Nota: doenças cardiovasculares ou renais graves são contra-indicações).

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

A clozapina exerce atividade anticolinérgica que pode produzir efeitos adversos sobre o organismo. Recomenda-se supervisão cuidadosa na presença de hipertrofia prostática e glaucoma de ângulo estreito. Provavelmente devido a estas propriedades anticolinérgicas, LEPONEX tem sido associado a diversos graus de redução do peristaltismo intestinal, como constipação por obstrução intestinal, fecaloma e íleo paralítico (veja "Reações adversas"). Em raras ocasiões estes casos demonstraram ser fatais.

Durante o tratamento com LEPONEX, os pacientes podem apresentar elevações transitórias de temperatura acima de 38°C, com incidência máxima nas três primeiras semanas de tratamento. Essa febre geralmente é considerada benigna. Ocasionalmente, pode estar associada ao aumento ou à diminuição da contagem total de leucócitos. Os pacientes com febre devem ser cuidadosamente avaliados para se excluir a possibilidade de infecção ou desenvolvimento de agranulocitose. Na ocorrência de febre alta, deve-se considerar a possibilidade de síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Em raras ocasiões, hiperglicemia grave, às vezes induzindo à cetoacidose/coma hiperosmolar, tem sido relatada durante o tratamento com LEPONEX em pacientes sem história anterior de hiperglicemia. Enquanto uma relação causal para o uso de LEPONEX não foi definitivamente estabelecida, os níveis de glicose retornam ao normal na maioria dos pacientes após descontinuação do uso de LEPONEX, e em poucos casos uma reintrodução do medicamento produziu uma recorrência da hiperglicemia. O efeito de LEPONEX no metabolismo da glicose em pacientes com diabetes mellitus não foi estudado. A reduzida tolerância à glicose, hiperglicemia grave, cetoacidose e coma hiperosmolar foram relatados em pacientes sem história anterior de hiperglicemia. A exacerbação deveria ter sido considerada em pacientes tratados com LEPONEX que desenvolveram sintomas de hiperglicemia, como a polidipsia, poliúria, polifagia ou fraqueza. Nos pacientes com hiperglicemia emergente significativa com o tratamento, a descontinuação de LEPONEX deve ser considerada.

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

Como LEPONEX pode causar sedação e ganho de peso, aumentando conseqüentemente o risco de tromboembolismo, deve-se evitar a imobilização de pacientes em uso do medicamento.

Uso em idosos

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

Estudos clínicos com LEPONEX não incluem número de indivíduos suficiente com idade de 65 anos e acima para determinar se eles respondem ou não diferentemente dos indivíduos mais jovens.

Hipotensão ortostática pode ocorrer no tratamento com LEPONEX e nesse houveram raros relatos de taquicardia, como pode ser sustentado, em pacientes usando LEPONEX. Pacientes

idosos, particularmente aqueles com função cardiovascular comprometida, possivelmente são mais susceptíveis a estes efeitos.

Pacientes idosos podem também ser particularmente susceptíveis aos efeitos anticolinérgicos de clozapina, tais como retenção urinária e constipação.

Gravidez e lactação

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

Estudos em animais sugerem que a clozapina é excretada no leite materno; assim, mulheres em tratamento com LEPONEX não devem amamentar.

Mulheres com potencial de engravidar

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

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Como LEPONEX pode produzir sedação e reduzir o limiar convulsivo, atividades como dirigir veículos ou operar máquinas devem ser evitadas, especialmente nas primeiras semanas de tratamento.

Interações Medicamentosas

Interações farmacodinâmicas relacionadas

LEPONEX não deve ser utilizado simultaneamente com fármacos com conhecido potencial indutor de mielossupressão (veja "Precauções e Advertências").

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

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

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

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

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

Raros mas sérios relatos de convulsões, incluindo o início de convulsões em pacientes não-epilépticos, e casos isolados de *delírio* quando LEPONEX foi concomitantemente administrado

com ácido valpróico foram relatados. Estes efeitos são possivelmente devido a interação farmacodinâmica, cujo mecanismo não foi determinado.

Interações farmacocinéticas relacionadas

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

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

Administração concomitante de substâncias conhecidas por induzir as enzimas citocromo P450 pode diminuir os níveis plasmáticos de clozapina, tais como:

- Substâncias que induzem a atividade de 3A4 e com interações relatadas com clozapina incluindo, por exemplo, carbamazepina, fenitoína e rifampicina.
- Conhecidos indutores de 1A2 incluindo, por exemplo, omeprazol e nicotina. Em casos de suspensão do uso de nicotina, a concentração plasmática da clozapina pode ser aumentada, induzindo ao incremento dos efeitos adversos.

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

- Substâncias conhecidas por inibir a atividade da maioria das isoenzimas envolvidas no metabolismo da clozapina e com interações relatadas incluindo, por exemplo, cimetidina, eritromicina (3A4) e fluvoxamina (1A2).
- Potentes inibidores de CYP3A, tanto antimicóticos azólicos como inibidores de protease, potencialmente também aumentam as concentrações plasmáticas de clozapina; não foram relatadas interações até o momento.
- A concentração plasmática de clozapina é aumentada pelo consumo de cafeína (1A2) e, reduzida aproximadamente a 50% num período de 5 dias seguidos livres de cafeína.
- Níveis elevados de concentrações plasmáticas de clozapina foram relatados em pacientes que a utilizaram associada a inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como a paroxetina, a sertralina, a fluoxetina e o citalopram.

Reações Adversas

Os efeitos adversos de clozapina são quase sempre previsíveis com base em suas propriedades farmacêuticas com exceção de agranulocitose (veja "Precauções e Advertências").

Tabela 3: Estimativa da Frequência das Reações Adversas Emergentes ao Tratamento a partir dos Relatos Espontâneos e Estudos Clínicos

As reações adversas são classificadas em termos de frequência, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Distúrbios sangüíneos e do sistema linfático	
Comum:	Leucopenia/redução de glóbulos brancos/ neutropenia, eosinofilia, leucocitose.
Incomum:	Agranulocitose
Raro:	Anemia
Muito raro:	Trombocitopenia, trombocitemia.
Distúrbios metabólicos e nutricionais	

Comum:	Ganho de peso
Raro:	Redução da tolerância à glicose, diabetes agravada.
Muito raro:	Cetoacidose, coma hiperosmolar, hiperglicemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.
Distúrbios psiquiátricos	
Raro:	Inquietação, agitação.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	Sonolência/ sedação, vertigem.
Comum:	Visão borrada, dor de cabeça, tremor, rigidez, acatisia, sintomas extrapiramidais, convulsões/ abalos mioclônicos.
Rara:	Confusão, delírio
Muito rara:	Discinesia tardia
Distúrbios cardíacos	
Muito comum:	Taquicardia
Comum:	Alterações no ECG
Raro:	Colapso circulatório, arritmias, miocardite, pericardite.
Muito raro:	Cardiopatia
Distúrbios do sistema vascular	
Comum:	Hipertensão, hipotensão postural, síncope.
Raro:	Tromboembolismo
Distúrbios respiratórios	
Raro:	Aspiração de alimento ingerido
Muito raro:	Depressão respiratória/parada
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	Constipação, hypersalivação.
Comum:	Náusea, vômito, boca seca.
Raro:	Disfagia
Muito raro:	Aumento da glândula parótida, obstrução intestinal/íleo/impactação fecal.
Distúrbios hepatobiliares	
Comum:	Enzimas hepáticas elevadas
Raro:	Hepatite, icterícia colestática, pancreatite.
Muito raro:	Necrose hepática fulminante
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito raro:	Reações da pele
Distúrbios renais e urinários	
Comum:	Incontinência urinária, retenção urinária.
Muito raro:	Nefrite intersticial
Distúrbios do sistema reprodutivo	
Muito raro:	Priapismo
Distúrbios gerais	
Comum:	Fadiga, hipertermia benigna, distúrbios na sudorese/regulação de temperatura.
Incomum:	Síndrome neuroléptica maligna
Muito raro:	Morte súbita inexplicada
Investigações	
Raro:	CPK aumentado

Posologia

A dose deve ser ajustada individualmente, utilizando-se a menor dose eficaz para cada paciente.

O início do tratamento com LEPONEX deve ser restrito àqueles pacientes com uma contagem de glóbulos brancos $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$), e dentro dos limites normais padronizados.

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

Recomendam-se as seguintes doses em **administração oral**:

Esquizofrenia resistente ao tratamento

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

Uso em idosos - Para idosos, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com uma dose particularmente baixa (12,5 mg, em dose única no primeiro dia) e com incrementos restritos a 25 mg/dia.

Uso em crianças - Não estão estabelecidas a segurança e a eficácia de LEPONEX em crianças.

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

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

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

Interrupção do tratamento - No caso de se pretender interromper o tratamento com LEPONEX, recomenda-se a redução gradativa da dose durante um período de 1 a 2 semanas. Se for necessária a interrupção abrupta (devido à leucopenia, por exemplo), o paciente deve ser cuidadosamente observado quanto à recorrência de sintomas psicóticos e sintomas relacionados ao efeito colinérgico como sudorese abundante, cefaléia, náusea, vômito e diarreia.

Re-introdução do medicamento - Os pacientes que ficarem mais de 2 dias sem tomar LEPONEX devem reiniciar o tratamento com 12,5 mg (meio comprimido de 25 mg) administrados uma ou duas vezes no primeiro dia. Se essa dose for bem tolerada, é possível efetuar acréscimos mais rápidos que os recomendados para o tratamento inicial, até se alcançar o nível terapêutico. No entanto, em qualquer paciente que tenha anteriormente apresentado parada respiratória ou cardíaca com a dose inicial (veja “Outras precauções”), mas que tenha conseguido chegar com sucesso à dose terapêutica, a reintrodução deve ser feita com extremo cuidado.

Substituição de um antipsicótico anterior por LEPONEX – Geralmente, não é aconselhado que LEPONEX seja utilizado em combinação com outro antipsicótico. Quando o tratamento com LEPONEX estiver para ser iniciado em um paciente que está em tratamento com um antipsicótico por via oral, recomenda-se que a dosagem dos outros antipsicóticos sejam reduzidas ou descontinuadas gradualmente. Baseado nas circunstâncias clínicas, o médico deve julgar se descontinua ou não a outra terapia antipsicótica, antes de iniciar o tratamento com LEPONEX.

Redução do risco do comportamento suicida em esquizofrenia e distúrbios esquizoafetivos – A dose e as recomendações de administração descritas no início desta seção para “Esquizofrenia resistente ao tratamento” devem ser seguidas no tratamento de pacientes com esquizofrenia ou distúrbios esquizoafetivos com risco de comportamento suicida recorrente.

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

Distúrbios psicóticos ocorridos durante o curso da doença de Parkinson, quando o tratamento padrão não obteve resultado satisfatório – A dose inicial não deve exceder 12,5 mg/dia (metade do comprimido de 25 mg), administrada no período da tarde. Os aumentos de dose subseqüentes devem ser de aproximadamente 12,5 mg por vez, devendo ocorrer no máximo dois aumentos de dose em uma semana sem ultrapassar a dose de 50 mg, que também não deve ser alcançada até o final da segunda semana. A dosagem diária total deve ser administrada, preferencialmente, como dose única no período da noite.

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

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

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

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

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

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

Superdose

Em casos de superdose aguda intencional ou acidental com LEPONEX, nos quais exista informação sobre a evolução, o índice de mortalidade situa-se em torno de 12%. A maioria das

fatalidades foi associada a insuficiência cardíaca ou a pneumonia por aspiração e ocorreu com doses superiores a 2.000 mg. Há relatos de pacientes que se recuperaram após ingerir doses superiores a 10.000 mg. Entretanto, em alguns indivíduos adultos, primariamente sem exposição prévia a LEPONEX, mesmo a ingestão de doses em torno de 400 mg produziu condições comatosas com risco de morte e, em um caso, morte. Em crianças pequenas, a ingestão de 50 mg a 200 mg resultou em profunda sedação ou coma sem êxito letal.

Sinais e sintomas - Sonolência, letargia, arreflexia, coma, confusão mental, alucinações, agitação, delírio, sintomas extrapiramidais, hiper-reflexia, convulsões; sialorréia, midríase, visão turva, labilidade térmica; hipotensão, colapso, taquicardia, arritmias cardíacas; pneumonia por aspiração, dispnéia, depressão ou parada respiratória.

Tratamento - Lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado nas primeiras 6 horas após a ingestão de LEPONEX (diálise peritoneal e hemodiálise provavelmente não serão eficazes). Tratamento sintomático com monitorização cardíaca contínua, observação da respiração, controle do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico. O uso de epinefrina e seus derivados deve ser evitado no tratamento da hipotensão, devido a possibilidade de um efeito reverso da epinefrina.

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

Pacientes idosos

Hipotensão ortostática pode ocorrer no tratamento com LEPONEX e neste houveram raros relatos de taquicardia, como pode ser sustentado, em pacientes usando LEPONEX. Pacientes idosos, particularmente aqueles com função cardiovascular comprometida, possivelmente são mais susceptíveis a estes efeitos.

Pacientes idosos podem também ser particularmente susceptíveis aos efeitos anticolinérgicos de LEPONEX, tais como retenção urinária e constipação.

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

Os estudos clínicos de clozapina não incluíram números suficientes de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se eles respondem ou não de maneira diferente que pacientes jovens.

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

Reg. MS - 1.0068.0027

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado por: Novartis Pharmaceuticals UK Ltd - Horsham – Inglaterra.

Importado e embalado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 - Taboão da Serra – SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça



RDC 137 + BPI 29.04.04 + DOU 12.09.05

Marco Antonio J. Siqueira
Farmacêutico Responsável
CRF-SP 23.873