

LEPONEX - INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

Leponex pode causar agranulocitose. A sua utilização deve ser limitada a doentes:

- com esquizofrenia que não respondem ou que não toleram o tratamento com medicamentos antipsicóticos, ou com psicose associada à doença de Parkinson quando outras estratégias de tratamento falharam,
- que apresentem inicialmente níveis leucocitários normais (contagem leucocitária $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/l$) e CAN $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/l$)), e
- nos quais possam ser efetuadas contagens leucocitárias e contagens absolutas de neutrófilos (CAN) de modo regular, da seguinte forma: semanalmente durante as primeiras 18 semanas de tratamento e, depois disso, pelo menos de 4 em 4 semanas durante o tratamento. A monitorização tem de continuar durante o tratamento e durante 4 semanas após a interrupção completa de Leponex.

Os médicos prescritores devem cumprir rigorosamente as medidas de segurança necessárias. Em cada consulta, um doente medicado com Leponex deve ser alertado para a necessidade de contactar o médico assistente imediatamente se se começar a desenvolver qualquer tipo de infeção. Deve ser tomada particular atenção a sintomas de tipo gripal, tais como febre ou dor de garganta, e a outras evidências de infeção que possam indicar neutropenia.

Leponex deve ser dispensado sob supervisão médica rigorosa de acordo com as recomendações oficiais.

Miocardite

A clozapina está associada a um risco acrescido de miocardite que foi, em casos raros, fatal. O risco acrescido de miocardite é maior nos primeiros 2 meses de tratamento. Foram, raramente, notificados casos fatais de cardiomiopatia.

Deve suspeitar-se de miocardite ou cardiomiopatia em doentes que apresentem taquicardia persistente em repouso, especialmente durante os primeiros 2 meses de tratamento, e/ou palpitações, arritmias, dor torácica e outros sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (por ex. fadiga inexplicável, dispneia, taquipneia) ou sintomas que simulem enfarte do miocárdio.

Se se suspeitar de miocardite ou cardiomiopatia, o tratamento com Leponex deve ser imediatamente interrompido e o doente encaminhado imediatamente para um cardiologista.

Doentes que apresentem miocardite ou cardiomiopatia induzidas pela clozapina não devem ser reexpostos à clozapina.

NOME DO MEDICAMENTO

Leponex 25 mg comprimidos. Leponex 100 mg comprimidos

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 25 mg ou 100 mg de clozapina. Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido de Leponex 25 mg também contém 48,0 mg de lactose monohidratada. Cada comprimido de Leponex 100 mg também contém 192,0 mg de lactose monohidratada.

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos: Leponex 25 mg: Comprimido amarelo, circular, plano, com bordos biselados. Com o código “L/O” com ranhura angular numa face e com o código “CLOZ” na outra face. Leponex 100 mg: Comprimido amarelo, circular, plano, com bordos biselados. Com o código “Z/A” com ranhura angular numa face e com o código “CLOZ” na outra face. O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Esquizofrenia resistente ao tratamento: Leponex está indicado em doentes esquizofrênicos resistentes ao tratamento e em doentes com esquizofrenia que apresentem reações adversas neurológicas graves e refratárias à terapêutica a outros agentes antipsicóticos, incluindo antipsicóticos atípicos. A resistência ao tratamento é definida como uma ausência de melhoria clínica satisfatória, apesar da administração de doses adequadas de pelo menos dois agentes antipsicóticos diferentes, incluindo um agente antipsicótico atípico, prescritos durante um período de tempo adequado. Psicose durante o curso da doença de Parkinson: Leponex está também indicado em perturbações psicóticas que ocorrem durante o curso da doença de Parkinson, nos casos em que o tratamento convencional falhou.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Posologia: A dose deverá ser ajustada individualmente. Para cada doente deve administrar-se a dose mínima eficaz. Para doses que não são praticáveis com esta dosagem, estão disponíveis outras dosagens deste medicamento. É necessária uma titulação cuidadosa e um regime posológico fracionado para minimizar os riscos de hipotensão, convulsão e sedação. O início do tratamento com Leponex deve ser restringido aos doentes com uma contagem leucocitária $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) e uma $\text{CAN} \geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) dentro dos limites normais. O ajuste posológico está indicado nos doentes que também estejam a receber medicamentos que apresentem interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas com Leponex, tais como benzodiazepinas ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Mudança de uma terapêutica prévia com antipsicóticos para Leponex: É geralmente recomendado que Leponex não seja utilizado em associação com outros antipsicóticos. Quando se inicia a terapêutica com Leponex num doente sujeito a terapêutica antipsicótica oral, é recomendado que o outro antipsicótico seja primeiro descontinuado, através da redução gradual da sua posologia. Estão recomendadas as seguintes posologias: Doentes esquizofrênicos resistentes ao tratamento: Terapêutica inicial: 12,5 mg uma ou duas vezes no primeiro dia, seguidos de 25 mg uma ou duas vezes no segundo dia. Se bem tolerada, a dose diária pode então ser aumentada lentamente em etapas de 25 a 50 mg de forma a se atingir uma dose até 300 mg/dia em 2 a 3 semanas. A partir daí, se necessário, a dose diária pode ser aumentada em etapas de 50 a 100 mg em intervalos de duas vezes por semana ou, preferencialmente, semanais. Intervalo de doses terapêuticas: Na maioria dos doentes, pode esperar-se eficácia antipsicótica com 200 a 450 mg/dia administrados em doses divididas. A dose diária total pode ser dividida de maneira desigual, com a dose mais elevada à hora de deitar. Dose máxima: Para obter o benefício terapêutico completo, alguns doentes podem necessitar de doses mais elevadas, neste caso são permissíveis aumentos criteriosos (sem exceder 100 mg) até 900 mg/dia. Contudo, deve ser tida em conta a possibilidade de aumento das reações adversas (em particular convulsões) com doses acima de 450 mg/dia. Dose de manutenção: Após atingir o benefício terapêutico máximo, muitos doentes podem ser mantidos eficazmente com doses mais baixas. Assim, é recomendada uma cuidadosa titulação decrescente da dose. O tratamento deve ser mantido durante, pelo menos, 6 meses. Se a dose diária não exceder 200 mg, poderá ser apropriada a administração uma vez por dia à noite. Finalização da terapêutica: No caso de se planear terminar a terapêutica com Leponex é recomendada uma redução gradual da dose durante um período de 1 a 2 semanas. Se for necessária a interrupção abrupta, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto à ocorrência de reações de privação. Reinício da terapêutica: Nos doentes em que o intervalo desde a última administração de Leponex excede 2 dias, o tratamento deve ser reiniciado com

12,5 mg, administrados uma ou duas vezes no primeiro dia. Se esta dose for bem tolerada, poderá ser possível titular a dose até ao nível terapêutico mais rapidamente do que o recomendado para o tratamento inicial. Porém, em doentes que tenham sofrido anteriormente paragem respiratória ou cardíaca com a dose inicial, mas nos quais foi possível a titulação com sucesso até uma dose terapêutica, a retitulação deverá ser efetuada com extrema cautela. Perturbações psicóticas que ocorrem durante o curso da doença de Parkinson, nos casos em que o tratamento convencional falhou. Terapêutica inicial: A dose inicial não deve exceder 12,5 mg/dia, administrados à noite. Aumentos subsequentes de dose devem ser efetuados em etapas de 12,5 mg, e não mais do que duas vezes por semana, até a um máximo de 50 mg, dose que não pode ser atingida até ao final da segunda semana. A quantidade diária total deve, de preferência, ser administrada como uma dose única à noite. Intervalo de doses terapêuticas: A dose média eficaz situa-se, geralmente, entre 25 e 37,5 mg/dia. No caso do tratamento com uma dose de 50 mg durante, pelo menos, uma semana, não proporcionar uma resposta terapêutica satisfatória, a posologia pode ser cuidadosamente aumentada em incrementos de 12,5 mg/semana. Dose máxima: A dose de 50 mg/dia só deve ser excedida em casos excecionais, e a dose máxima de 100 mg/dia nunca deve ser excedida. Os aumentos de dose devem ser limitados ou protelados se ocorrer hipotensão ortostática, sedação excessiva ou confusão. A pressão arterial deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento. Dose de manutenção: Em casos de remissão completa dos sintomas psicóticos durante, pelo menos, 2 semanas, é possível um aumento na medicação antiparkinsoniana, se o estado motor o permitir. Se esta abordagem resultar na recorrência dos sintomas psicóticos, a posologia de Leponex pode ser aumentada em incrementos de 12,5 mg/semana até um máximo de 100 mg/dia, administrados em uma ou duas doses divididas (ver acima). Finalização da terapêutica: É recomendada uma redução gradual da dose em etapas de 12,5 mg durante um período de, pelo menos, uma semana (preferencialmente duas). O tratamento deve ser imediatamente interrompido em caso de neutropenia ou agranulocitose. Nesta situação, é essencial proceder a uma monitorização psiquiátrica cuidadosa do doente uma vez que os sintomas podem recorrer rapidamente. Populações especiais: Compromisso hepático: Os doentes com compromisso hepático devem receber Leponex com precaução em conjunto com monitorização regular dos testes da função hepática. População pediátrica: Não foram efetuados estudos pediátricos. A segurança e eficácia de Leponex em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram ainda estabelecidas. Não deve ser utilizado neste grupo até existirem mais dados disponíveis. Doentes com idade igual ou superior a 60 anos: É recomendado o início do tratamento com uma dose particularmente baixa (12,5 mg numa única toma no primeiro dia), com subsequentes incrementos de dose restritos até 25 mg /dia. Modo de administração: Leponex é administrado por via oral.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Doentes que não possam ser submetidos a análises hematológicas regulares. Antecedentes de granulocitopenia/agranulocitose tóxica ou idiossincrática (com exceção de granulocitopenia/agranulocitose devida a quimioterapia anterior). Antecedentes de agranulocitose induzida por Leponex. O tratamento com Leponex não pode ser iniciado simultaneamente com substâncias que se sabe terem um potencial importante para causar agranulocitose; a utilização concomitante de formulações depot de antipsicóticos deve ser desencorajada. Insuficiência da função da medula óssea. Epilepsia não controlada. Psicoses alcoólicas e outras psicoses tóxicas, intoxicação por fármacos, estados comatosos. Colapso circulatório e/ou depressão do SNC de qualquer etiologia. Perturbações renais ou cardíacas graves (por ex., miocardite). Doença hepática ativa associada a náuseas, anorexia ou icterícia; doença hepática progressiva, insuficiência hepática. Íleo paralítico.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Agranulocitose: Leponex pode causar agranulocitose. A incidência de agranulocitose e a taxa de mortalidade nos doentes que desenvolvem agranulocitose diminuiu acentuadamente desde a instituição das contagens leucocitárias e monitorização da contagem absoluta de neutrófilos (CAN). As seguintes medidas de precaução são, portanto, obrigatórias e devem ser realizadas de acordo com as recomendações oficiais. Devido aos riscos associados a Leponex, a sua utilização é limitada aos doentes cuja terapêutica esteja indicada conforme descrito nas indicações terapêuticas e: - que apresentem inicialmente níveis leucocitários normais (contagem leucocitária $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) e CAN $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$), e - nos quais possam ser efetuadas contagens leucocitárias e CAN regulares, semanalmente durante as primeiras 18 semanas e, posteriormente, em intervalos de, pelo menos, 4 semanas. A monitorização deve continuar durante o tratamento e durante 4 semanas após a interrupção completa de Leponex. Antes do início da terapêutica com clozapina, os doentes devem ser sujeitos a análises hematológicas, a um exame físico e deve ser feita a sua história clínica. Doentes com antecedentes de doença cardíaca ou resultados anormais da função cardíaca no exame físico devem ser encaminhados para um especialista, para outros exames que podem incluir um ECG, e o doente deve ser tratado apenas se os benefícios esperados ultrapassarem claramente os riscos. O médico assistente deve considerar a realização de um ECG antes do tratamento.

Os médicos prescritores têm de cumprir rigorosamente as medidas de segurança necessárias. Antes do início do tratamento, os médicos têm de assegurar, de acordo com os meios disponíveis, que o doente não apresentou previamente uma reação adversa hematológica associada à clozapina que tivesse implicado a sua interrupção. As prescrições não devem ser feitas para períodos maiores do que o intervalo entre duas contagens hematológicas. A interrupção imediata de Leponex é obrigatória se a contagem leucocitária for inferior a $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ou a CAN for inferior a $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), em qualquer altura durante o tratamento com Leponex. Os doentes nos quais Leponex foi interrompido como consequência de défice leucocitário ou da CAN não devem ser reexpostos a Leponex. Em cada consulta, um doente medicado com Leponex tem de ser alertado para contactar o médico assistente imediatamente, se se começar a desenvolver qualquer tipo de infeção. Dever-se-á ter particular atenção a sintomas de tipo gripal, tais como febre ou dor de garganta, e a outras evidências de infeção que possam indicar neutropenia. Os doentes e os profissionais de saúde que lhes prestam cuidados têm de ser informados de que, no caso de aparecimento de qualquer um destes sintomas, devem realizar de imediato uma contagem hematológica. Os prescritores são aconselhados a manter um registo dos resultados das análises hematológicas de todos os doentes e a tomar todas as medidas necessárias para evitar que estes doentes sejam acidentalmente reexpostos no futuro. Os doentes com antecedentes de perturbações primárias da medula óssea devem apenas ser tratados se os benefícios ultrapassarem claramente os riscos. Estes doentes devem ser cuidadosamente reexaminados por um hematologista antes de iniciarem o tratamento com Leponex. Deve ser dada especial atenção aos doentes que apresentem contagens leucocitárias baixas originadas por neutropenia étnica benigna. Estes doentes apenas podem iniciar Leponex com o consentimento de um hematologista.

Monitorização das contagens leucocitárias e da contagem absoluta de neutrófilos (CAN): Deve-se efetuar uma contagem leucocitária e uma contagem hematológica diferencial dentro dos 10 dias antes do início do tratamento com Leponex de modo a assegurar que apenas os

doentes com contagem leucocitária e contagem absoluta de neutrófilos normais (contagem leucocitária $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) e CAN $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)) irão receber Leponex. Após o início do tratamento com Leponex, as contagens leucocitárias e CAN regulares têm de ser efetuadas e monitorizadas semanalmente durante as primeiras 18 semanas e, posteriormente, em intervalos de, pelo menos, 4 semanas. A monitorização deve continuar durante o tratamento e 4 semanas após a completa interrupção de Leponex ou até ter ocorrido recuperação hematológica (ver “Baixa contagem leucocitária/CAN” abaixo). Em cada consulta, o doente tem de ser alertado para contactar o médico assistente imediatamente se ocorrer qualquer tipo de infeção, febre, dor de garganta ou outros sintomas de tipo gripal. Se ocorrerem quaisquer sintomas ou sinais de uma infeção devem realizar-se imediatamente contagens leucocitárias e hematológicas diferenciadas. Baixa contagem leucocitária/CAN: Se, durante a terapêutica com Leponex, a contagem leucocitária diminuir para valores entre $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) e $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ou a CAN diminuir para valores entre $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) e $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), devem ser realizadas avaliações hematológicas, pelo menos, duas vezes por semana até que os valores da contagem leucocitária e da CAN do doente estabilizem dentro do intervalo de $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{l}$) e $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{l}$), respetivamente, ou superior. A interrupção imediata do tratamento com Leponex é obrigatória se a contagem leucocitária for inferior a $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ou a CAN for inferior a $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) durante o tratamento com Leponex. As contagens leucocitárias e as contagens hematológicas diferenciadas devem, então, realizar-se diariamente e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sintomas de tipo gripal ou outros sintomas que sugiram infeção. Recomenda-se a confirmação dos valores hematológicos através da realização de duas contagens de células sanguíneas em dois dias consecutivos; no entanto, Leponex deve ser interrompido após a primeira contagem de células sanguíneas. Após a interrupção de Leponex, é necessária avaliação hematológica até que tenha ocorrido recuperação dos seus valores. Contagem de células sanguíneas: Contagem leucocitária/ mm^3 (/l) - ≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$); CAN/ mm^3 (/l) - ≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$); Ação necessária - Continuar o tratamento com Leponex. Contagem leucocitária/ mm^3 (/l) - Entre ≥ 3000 e < 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ e $< 3,5 \times 10^9$); CAN/ mm^3 (/l) - Entre ≥ 1500 e < 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ e $< 2,0 \times 10^9$); Ação necessária - Continuar o tratamento com Leponex, realizar análises hematológicas duas vezes por semana até as contagens estabilizarem ou aumentarem. Contagem leucocitária/ mm^3 (/l) - < 3000 ($< 3,0 \times 10^9$); CAN/ mm^3 (/l) - < 1500 ($< 1,5 \times 10^9$); Ação necessária - Interromper imediatamente o tratamento com Leponex, realizar análises hematológicas diárias até a alteração hematológica estar resolvida, monitorizar uma eventual infeção. Não reexpor o doente. Se Leponex tiver sido interrompido e ocorrer uma outra diminuição na contagem leucocitária para menos de $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) ou se a CAN diminuir para menos de $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), o tratamento desta situação tem de ser orientado por um hematologista experiente. Interrupção da terapêutica por razões hematológicas: Os doentes nos quais Leponex foi interrompido como consequência de défice leucocitário ou da CAN não podem ser reexpostos a Leponex. Os prescritores são aconselhados a manter um registo dos resultados das análises hematológicas de todos os doentes e a tomar todas as medidas necessárias para evitar que estes doentes sejam acidentalmente reexpostos no futuro. Interrupção da terapêutica por outras razões: Os doentes tratados com Leponex durante mais de 18 semanas e que interromperam o seu tratamento durante mais de 3 dias, mas menos de 4 semanas, devem efetuar a contagem leucocitária e CAN semanalmente por mais 6 semanas. Se não ocorrer nenhuma alteração hematológica, pode recomeçar-se a monitorização em intervalos que não excedam as 4 semanas. Se o tratamento com Leponex foi interrompido durante 4 semanas ou mais, é necessária a monitorização semanal durante as 18 semanas seguintes de tratamento e a retitulação da dose. Outras precauções: Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

EFEITOS INDESEJÁVEIS

Resumo do perfil de segurança: Na maioria dos casos, o perfil de efeitos adversos da clozapina é previsível a partir das suas propriedades farmacológicas. Uma exceção importante é a sua propensão para causar agranulocitose. Devido a este risco, a sua utilização é restringida à esquizofrenia resistente ao tratamento e à psicose que ocorre durante o curso da doença de Parkinson nos casos em que o tratamento convencional falhou. Embora a monitorização sanguínea seja uma parte essencial do cuidado com doentes em tratamento com clozapina, o médico deve ter presente outras reações adversas raras mas graves, que só podem ser diagnosticadas nas etapas precoces através de cuidadosa observação e interrogação do doente de forma a evitar morbidade e mortalidade. As reações adversas mais graves que ocorreram com clozapina foram agranulocitose, convulsão, efeitos cardiovasculares e febre. Os efeitos secundários mais frequentes são sonolência/sedação, tonturas, taquicardia, obstipação e hipersalivação. Os dados decorrentes de ensaios clínicos demonstraram que uma proporção variada de doentes tratados com clozapina (desde 7,1 % a 15,6 %) suspendeu o tratamento devido a acontecimentos adversos, incluindo apenas aqueles que puderam ser razoavelmente relacionados com a clozapina. Os acontecimentos mais frequentes considerados como causas de descontinuação foram leucopenia, sonolência, tonturas (excluindo vertigem) e perturbações psicóticas. Sistema sanguíneo e linfático: O desenvolvimento de granulocitopenia e agranulocitose é um risco inerente ao tratamento com Leponex. Apesar de geralmente reversível com a interrupção do tratamento, a agranulocitose pode resultar em sépsis e ser fatal. Por ser necessário interromper imediatamente o tratamento para evitar o desenvolvimento de agranulocitose potencialmente fatal, é obrigatória a monitorização da contagem leucocitária. A tabela abaixo resume a incidência estimada de agranulocitose para cada período de tratamento com Leponex. Incidência estimada de agranulocitose¹: Período de tratamento: 0-18 semanas, Incidência de agranulocitose por 100.000 pessoas-semana sob observação² - 32,0; Período de tratamento: 19-52 semanas, Incidência de agranulocitose por 100.000 pessoas-semana sob observação² - 2,3; Período de tratamento: ≥ 53 semanas, Incidência de agranulocitose por 100.000 pessoas-semana sob observação² - 1,8. 1 Do registo entre 1989 e 2001 do Serviço de Monitorização de Doentes tratados com Clozaril (clozapina) do Reino Unido. 2 Pessoas-tempo é a soma das unidades individuais de tempo que os doentes, nos registos, estiveram expostos a Leponex antes de desenvolverem agranulocitose. Por exemplo, 100.000 pessoas-semanas podem ser observadas em 1.000 doentes que estiveram nos registos durante 100 semanas (100*1000 = 100.000), ou em 200 doentes que estiveram nos registos durante 500 semanas (200*500 = 100.000) antes de desenvolverem agranulocitose. A incidência cumulativa de agranulocitose retirada dos dados registados pelo Serviço de Monitorização de Doentes tratados com Clozaril (clozapina) do Reino Unido (0-11,6 anos entre 1989 e 2001) é de 0,78%. A maioria dos casos (aproximadamente 70%) ocorreu durante as primeiras 18 semanas de tratamento. Doenças do metabolismo e da nutrição: Foram raramente notificados casos de intolerância à glucose e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes mellitus durante o tratamento com clozapina. Foram notificados casos muito raros de hiperglicemia grave, algumas vezes levando a cetoacidose/coma hiperosmolar, em doentes tratados com Leponex sem antecedentes de hiperglicemia. Os níveis de glucose normalizaram na maioria dos doentes após a descontinuação de Leponex e em alguns casos a hiperglicemia recorreu quando o tratamento foi reiniciado. Apesar da maioria dos doentes apresentar fatores de risco para diabetes mellitus não insulino dependente, foi também descrita hiperglicemia em doentes sem fatores de risco conhecidos. Doenças do sistema nervoso: As reações adversas muito frequentes observadas incluem sonolência/sedação e tonturas. Leponex pode causar alterações no EEG, que incluem a ocorrência de complexos ponta-onda. Leponex diminui o limiar de convulsões de um modo dose-dependente e pode induzir convulsões mioclónicas ou crises generalizadas. A ocorrência destes sintomas é mais provável com aumentos rápidos da dose e em doentes com epilepsia preexistente. Nestes casos deve reduzir-se a dose e, se necessário, iniciar-se um tratamento anticonvulsivante. Deve evitar-se a carbamazepina devido ao seu potencial para deprimir a função da medula óssea e, com outros fármacos anticonvulsivantes, deve ser

considerada a possibilidade de interação farmacocinética. Em casos raros, os doentes tratados com Leponex podem manifestar delirium. Muito raramente, foi referida discinesia tardia em doentes em tratamento com Leponex que tinham sido tratados com outros agentes antipsicóticos. Os doentes nos quais se desenvolveu discinesia tardia com outros antipsicóticos melhoraram com Leponex. Cardiopatias: Podem ocorrer taquicardia e hipotensão postural, com ou sem síncope, especialmente nas primeiras semanas de tratamento. A prevalência e gravidade da hipotensão são influenciadas pela taxa e magnitude da titulação da dose. Foi relatado, com Leponex, colapso circulatório como resultado de hipotensão profunda, em particular relacionado com titulação brusca, com possíveis consequências graves de paragem cardíaca ou pulmonar. Uma minoria de doentes tratados com Leponex manifestou alterações no ECG semelhantes às observadas com outros antipsicóticos, incluindo depressão do segmento S-T e achatamento ou inversão das ondas T, que normalizam após a descontinuação de Leponex. O significado clínico destas alterações não está esclarecido. No entanto, tais anomalias foram observadas em doentes com miocardite, pelo que deverão ser tidas em consideração. Foram notificados casos isolados de arritmias cardíacas, pericardite/ derrame pericárdico e miocardite, alguns dos quais foram fatais. A maioria dos casos de miocardite ocorreu nos primeiros 2 meses após o início da terapêutica com Leponex. A cardiomiopatia ocorreu geralmente mais tardiamente no decurso do tratamento. Em alguns casos foi também notificada eosinofilia (aproximadamente 14%) em conjunto com a miocardite/ derrame pericárdico; contudo, desconhece-se se a eosinofilia é um fator de prognóstico fiável de cardite. Os sinais e sintomas de miocardite ou cardiomiopatia incluem taquicardia persistente em repouso, palpitações, arritmias, dor torácica e outros sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (por ex., fadiga inexplicável, dispneia, taquipneia) ou sintomas que simulem enfarte do miocárdio. Outros sintomas que podem estar presentes, para além dos acima referidos, incluem sintomas de tipo gripal. Sabe-se que ocorrem mortes súbitas e inexplicadas em doentes psiquiátricos que recebem medicação antipsicótica convencional, mas também em doentes psiquiátricos não tratados. Tais mortes foram notificadas muito raramente em doentes a receber Leponex. Vasculopatias. Foram notificados casos raros de tromboembolismo. Sistema respiratório: Muito raramente ocorreu depressão ou paragem respiratória, com ou sem colapso circulatório. Sistema gastrointestinal: Têm sido observadas muito frequentemente obstipação e sialorreia, e frequentemente náuseas e vômitos. Muito raramente pode ocorrer íleo paralítico. Raramente, o tratamento com Leponex pode estar associado a disfagia. Pode ocorrer aspiração de alimentos ingeridos em doentes com disfagia ou como consequência de sobredosagem aguda. Afeções hepatobiliares: Podem ocorrer elevações transitórias, assintomáticas das enzimas hepáticas e, raramente, hepatite e icterícia colestática. Muito raramente, foi notificada necrose hepática fulminante. Se se desenvolver icterícia, Leponex deve ser interrompido. Em casos raros, foi notificada pancreatite aguda. Doenças renais: Foram notificados casos isolados de nefrite intersticial aguda associados à terapêutica com Leponex. Doenças dos órgãos genitais e da mama: Foram recebidas notificações muito raras de priapismo. Perturbações gerais: Foram notificados casos de síndrome neuroléptica maligna (SNM) em doentes medicados com Leponex quer isoladamente quer em associação com lítio ou outros agentes ativos sobre o SNC. Foram relatados casos de reações devidas à interrupção abrupta da terapêutica. Resumo de reações adversas: A abaixo resume as reações adversas acumuladas provenientes de notificações espontâneas e durante os estudos clínicos. Estimativa da frequência de acontecimentos e reações adversas associados ao tratamento, provenientes de notificações espontâneas e de ensaios clínicos: As reações adversas estão classificadas por classe de frequência, usando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Infecções e infestações: Desconhecido: Sepsis*. Doenças do sangue e do sistema linfático: Frequentes: Leucopenia/diminuição da contagem leucocitária/neutropenia, eosinofilia, leucocitose; Pouco frequentes: Agranulocitose; Raros: Anemia; Muito raros: Trombocitopenia, trombocitemia. Doenças do sistema imunitário: Desconhecido: Angioedema*, vasculite leucocitoclástica*, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)*. Doenças

endócrinas: Desconhecido: Pseudofeocromocitoma*. Doenças do metabolismo e da nutrição: Frequentes: Aumento de peso; Raros: Diabetes mellitus, alteração da tolerância à glucose, obesidade*; Muito raros: Coma hiperosmolar, cetoacidose, hiperglicemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia. Perturbações do foro psiquiátrico: Frequentes: Disartria; Pouco frequentes: Disfemia; Raros: Agitação, irrequietude. Doenças do sistema nervosa: Muito frequentes: Sonolência/sedação, tonturas. Frequentes: Crises/convulsões/mioclonias sintomas extrapiramidais, acatisia, tremor, rigidez, cefaleia; Pouco frequentes: Síndrome neuroléptica maligna; Raros: Confusão, delirium; Muito raros: Discinesia tardia, sintomas obsessivos compulsivos; Desconhecido: Síndrome colinérgica (após interrupção abrupta)*, Alterações no EEG*, pleurotótono*, Síndrome da perna inquieta*. Afeções oculares: Frequentes: Visão turva. Cardiopatias: Muito frequentes: Taquicardia; Frequentes: Alterações no ECG; Raros: Colapso circulatório, arritmias, miocardite, pericardite/ derrame pericárdico; Muito raros: Cardiomiopatia, paragem cardíaca; Desconhecido: Enfarte do miocárdio*, **, miocardite*, **, dor torácica/angina pectoris*, fibrilhação auricular*, palpitações*, insuficiência da válvula mitral associada à clozapina relacionada com cardiomiopatia*. Vasculopatias: Frequentes: Síncope, hipotensão postural, hipertensão; Raros: Tromboembolismo; Desconhecido: Hipotensão*, tromboembolismo venoso. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: Raros: Aspiração de alimentos ingeridos, pneumonia e infeção do trato respiratório inferior que pode ser fatal, síndrome de apneia do sono*; Muito raros: Depressão/paragem respiratoria; Desconhecido: Derrame pleural*, congestão nasal*. Doenças gastrointestinais: Muito frequentes: Obstipação, sialorreia; Frequentes: Náuseas, vómitos, anorexia, boca seca; Raros: Disfagia; Muito raros: Obstrução intestinal/íleo paralítico/impactação fecal, aumento da glândula parótida; Desconhecido: Megacólon*, **, enfarte intestinal/isquemia*, **, necrose intestinal*, **, ulceração intestinal*, ** e perfuração intestinal*, **, diarreia*, desconforto abdominal/azia/dispepsia*, colite*. Afeções hepáticas: Frequentes: Aumento das enzimas hepáticas; Raros: Pancreatite, hepatite, icterícia colestática; Muito raros: Necrose hepática fulminante; Desconhecido: Esteatose hepática*, necrose hepática*, hepatotoxicidade*, fibrose hepática*, cirrose hepática*, distúrbios hepáticos incluindo acontecimentos hepáticos conduzindo a consequências potencialmente fatais como lesão no fígado (hepática, colestática e mista), insuficiência hepática que pode ser fatal e transplante hepático*. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Muito raros: Reações cutâneas; Desconhecido: Alteração da pigmentação*. Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Desconhecido: Rabdomiólise*, fraqueza muscular*, espasmos musculares*, dor muscular*, lúpus eritematoso sistémico*. Doenças renais e urinárias: Frequentes: Retenção urinária, incontinência urinária; Muito raros: Nefrite tubulointerstitial; Desconhecido: Insuficiência renal*, enurese noturna*. Situações na gravidez, no puerpério e perinatais: Desconhecido: Síndrome neonatal de privação de fármacos. Doenças dos órgãos genitais e da mama: Muito raros: Priapismo; Desconhecido: Ejaculação retrógrada*. Perturbações gerais e alterações no local de administração: Frequentes: Hipertemia benigna, perturbações da sudação/regulação da temperatura, febre, fadiga; Muito raros: Morte súbita inexplicada; Desconhecido: Poliserosite*. Exames complementares de diagnóstico: Raros: Aumento da CPK. Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações: Pouco frequentes: Quedas (associadas a convulsões induzidas pela clozapina, sonolência, hipotensão postural, instabilidade sensorial e motora)*. *Reações adversas resultantes da experiência pós-comercialização através da notificação espontânea de casos e literatura. ** Estas reações adversas ao medicamento foram por vezes fatais. Foram observados acontecimentos muito raros de taquicardia ventricular e prolongamento do intervalo QT que podem estar associados a Torsades de Pointes, apesar de não existir uma relação causal conclusiva com o uso deste medicamento. **Para informação completa por favor consultar RCM.** Rev: junho 2022 - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Restrita. 90% de Participação. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. Titular de AIM: BGP Products, Unipessoal, Lda., uma empresa Mylan. e-mail da farmacovigilância: pv.portugal@viatris.com