

### Posologia

Substituição de um antipsicótico anterior por Clozapina (substância ativa)

Geralmente, não é aconselhado que Clozapina (substância ativa) seja utilizado em combinação com outro antipsicótico. Quando o tratamento com Clozapina (substância ativa) estiver para ser iniciado em um paciente que está em tratamento com um antipsicótico por via oral, recomenda-se que as dosagens 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 Clozapina (substância ativa).

Informações de dose

A dose deve ser ajustada individualmente. Para cada paciente a menor dose eficaz deve ser utilizada. Titulação cautelosa e um planejamento de dosagem dividida são necessários para minimizar os riscos de hipotensão, convulsão e sedação.

O início do tratamento com Clozapina (substância ativa) deve ser restrito aqueles pacientes com uma contagem de glóbulos brancos  $\geq 3.500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) e de neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ ), 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 (substância ativa), tais como os benzodiazepínicos ou inibidores seletivos de recaptção de serotonina.

Esquizofrenia resistente ao tratamento

Dose inicial

Clozapina (substância ativa) deve ser iniciada com 12,5 mg (metade do comprimido de 25 mg) uma ou duas vezes no primeiro dia, seguido de um ou dois comprimidos de 25 mg no segundo dia. Se 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.

Variação da dose 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.

Dose máxima

Em alguns pacientes pode ser necessário o uso de doses mais elevadas para se obter benefício terapêutico integral, sendo que,

### Indicações do produto

#### Esquizofrenia resistente ao tratamento

Clozapina (substância ativa) é indicado em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento, isto é, pacientes com esquizofrenia que não respondem ou são intolerantes a outros 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 adequada com os antipsicóticos clássicos, em função da ocorrência de reações adversas neurológicas graves e intratáveis (reações adversas extrapiramidais ou discinesia tardia).

#### Risco de comportamento suicida recorrente

Clozapina (substância ativa) é indicado na redução do risco de comportamento suicida recorrente em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, quando considerados sob risco de repetir 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

Clozapina (substância ativa) é indicado em transtornos 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 (substância ativa) ou a outros excipientes da formulação de Clozapina (substância ativa) comprimidos;

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 à náusea, anorexia ou icterícia, hepatopatia progressiva, insuficiência hepática;

Íleo paralítico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com transtornos renais ou cardíacos graves (miocardite, por exemplo).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hepatopatia ativa associada à náusea, anorexia ou icterícia, hepatopatia progressiva, insuficiência hepática.

### Efeitos Colaterais

As reações adversas de Clozapina (substância ativa) são quase sempre previsíveis com base em suas propriedades farmacológicas com exceção de agranulocitose.

As reações adversas mais graves com a Clozapina (substância ativa) são agranulocitose, convulsões, efeitos cardiovasculares e febre. As reações adversas mais comuns são sonolência/sedação, tontura, taquicardia, constipação e hipersalivação.

Dados da experiência de estudos clínicos mostraram que uma proporção variável de pacientes tratados com a Clozapina (substância ativa) (7,1-15,6%) tiveram o tratamento descontinuado devido a um evento adverso, incluindo apenas aqueles que poderiam ser razoavelmente atribuídos à Clozapina (substância ativa). Os eventos mais comuns considerados como causas de descontinuação foram leucopenia, sonolência, tonturas (excluindo vertigens) e transtorno psicótico.

As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA (vide Tabela 6). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, 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.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6: Estimativa da Frequência das Reações Adversas Emergentes ao Tratamento a partir dos Relatos Espontâneos e Estudos Clínicos

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático

Comuns

Leucopenia/redução de glóbulos brancos/neutropenia, eosinofilia, leucocitose

Incomum

Agranulocitose

Rara

**DCB-Denominação Comum Brasileira**

02540.