

**MELLERIL<sup>®</sup>**

**cloridrato de tioridazina**

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

**Comprimido revestido**

**10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg**

**Melleril®**

cloridrato de tioridazina

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Comprimidos revestidos - embalagem com 20 comprimidos revestidos de 10 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de **MELLERIL®** de 10 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg contém, respectivamente, 10 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg de cloridrato de tioridazina.

Excipientes: amido, povidona, lactose monoidratada, talco, dióxido de silício, estearato de magnésio, goma arábica, dióxido de titânio, azul de indigotina (somente para as dosagens de 10 mg e 100 mg), palmitato de cetila, óxido de ferro amarelo (exceto para a dosagem de 50 mg), óxido de ferro marrom (somente para a dosagem de 25 mg), sacarose, água e álcool etílico.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

**MELLERIL®** é indicado para pacientes adultos no tratamento da esquizofrenia crônica ou exacerbações agudas não responsivas ao tratamento com outros fármacos antipsicóticos, por causa de baixa efetividade ou incapacidade de alcançar uma dose eficaz devido a reações adversas intoleráveis destes medicamentos.

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

**MELLERIL®** atua sobre os sintomas da esquizofrenia.

**MELLERIL®** é um neuroléptico com atividade farmacológica básica similar à de outras fenotiazinas, mas seu espectro clínico mostra diferenças significativas em relação a outros agentes dessa classe. As características típicas de **MELLERIL®** são sua baixa tendência de causar efeitos extrapiramidais (os sintomas extrapiramidais são os relacionados à coordenação e movimento, ex: tremores, tiques, rigidez, hipersalivação) e sua baixa atividade antiemética.

Geralmente são necessárias duas a três semanas ou mais para demonstrar efeitos positivos inequívocos em pacientes esquizofrênicos hospitalizados. O benefício máximo pode requerer seis semanas a seis meses para se desenvolver em pacientes psicóticos crônicos. Em contraste, a melhora de pacientes psicóticos agudos pode ser observada em 24 a 48 horas.

Antes de se iniciar o tratamento com **MELLERIL®**, deve ser realizado ECG (eletrocardiograma) para excluir pacientes com doença cardiovascular relevante preexistente.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**MELLERIL®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à tioridazina ou a outros componentes da formulação.

**MELLERIL®** também é contraindicado em pacientes com história de reações de hipersensibilidade a outras fenotiazina (exemplo: clorpromazina, levomeprazina, trifluoperazina) e de doença cardiovascular grave.

**MELLERIL®** deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios para a mãe suplantarem os possíveis riscos para o feto. Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. (Categoria C).

Mães tratadas com **MELLERIL®** não devem amamentar.

**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?****Advertências****Sintomas extrapiramidais**

Uma variedade de síndromes neurológicas, em particular envolvendo o sistema extrapiramidal, ocorrem após o uso de várias drogas antipsicóticas: distonia aguda, acatisia (incapacidade de se manter imóvel), parkinsonismo e discinesia tardia (incapacidade de iniciar o movimento). Apesar do risco com a tioridazina ser relativamente baixo e virtualmente ausente em doses baixas, podem ocorrer sintomas extrapiramidais, especialmente, com altas doses de **MELLERIL®**.

Existem relatos raros de discinesia tardia em pacientes que estejam recebendo tioridazina. Apesar de nenhuma associação clara entre o desenvolvimento desta síndrome e a duração do tratamento com droga antipsicótica ter sido mostrada, a descontinuação ou redução à dose mínima efetiva deve ser considerada

em pacientes que desenvolvam sinais e sintomas de discinesia tardia durante terapia com **MELLERIL**<sup>®</sup>. Tais sintomas podem gradualmente piorar ou até mesmo ocorrer após a descontinuação do tratamento.

#### **Síndrome neuroléptica maligna (SNM)**

Esta síndrome foi relatada em casos muito raros em associação com tioridazina. Esta síndrome é uma doença potencialmente fatal caracterizada por rigidez muscular, hipertermia, alteração de consciência e disfunção autonômica (pulso ou pressão irregulares, taquicardia, diaforese (suor e transpiração excessiva) e arritmias cardíacas). Sinais adicionais podem incluir creatinina fosfoquinase elevada, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

Nos casos em que a SNM se desenvolve e em pacientes com febre alta inexplicável, sem manifestações clínicas adicionais de SNM, **MELLERIL**<sup>®</sup> deve ser descontinuado.

Se um paciente necessita de tratamento com drogas antipsicóticas após recuperação de SNM, a reintrodução da terapia deve ser cuidadosamente considerada, uma vez que recorrências de SNM foram relatadas.

#### **Limiar convulsivo**

Muitas drogas neurolépticas, incluindo a tioridazina, podem diminuir o limiar convulsivo e induzir padrões de descarga no ECG (eletrocardiograma) que são associados a distúrbios epiléticos.

**MELLERIL**<sup>®</sup>, entretanto, mostrou ser útil no tratamento de distúrbios de comportamento em pacientes epiléticos. Em tais casos, a medicação anticonvulsivante deve ser mantida, a dosagem de antipsicóticos deve ser aumentada gradativamente e a possibilidade de interações e ajustes da dose de antiepilético deve ser considerada.

#### **Doença Cardiovascular**

É aconselhável cautela em pacientes com história de doença cardiovascular, especialmente em idosos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios de condução, arritmias, síndrome congênita do QT prolongado ou instabilidade circulatória (ver “Quando não devo usar este medicamento?”). Antes de se iniciar o tratamento com **MELLERIL**<sup>®</sup>, deve ser feito ECG a fim de se excluir pacientes com doença cardiovascular relevante preexistente (ver “Quando não devo usar este medicamento?”). Assim, aumentos no intervalo QT, parada cardíaca, arritmias cardíacas e muito raramente arritmia *torsade de pointes* foram relatadas em associação com tioridazina; casos isolados foram fatais. Essas alterações são usualmente confinadas a altas doses e são mais prováveis de ocorrerem quando os níveis sanguíneos de potássio estão baixos. Relatos ocasionais implicaram a terapia com fenotiazina em alguns casos de morte súbita. Apesar da retrospectiva de tais casos ser difícil de interpretar, casos isolados de morte súbita em indivíduos jovens aparentemente saudáveis podem ser diretamente atribuíveis a arritmias cardíacas seguidas de tratamento com tioridazina.

#### **Precauções**

Recomenda-se precaução em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, hipertrofia prostática ou doença cardiovascular (doença cardiovascular grave é contra-indicação).

Propriedades anticolinérgicas: em virtude de suas propriedades anticolinérgicas, **MELLERIL**<sup>®</sup> deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo estreito, aumento de pressão intraocular, retenção urinária (como na hipertrofia prostática) e constipação crônica.

**Disfunções hepáticas:** em pacientes com doença hepática é necessário o monitoramento regular da função hepática.

**Discrasias sanguíneas:** embora a incidência de leucopenia e/ou agranulocitose com **MELLERIL**<sup>®</sup> seja baixa, como com qualquer outro fenotiazínico, deve-se realizar hemogramas regularmente durante os primeiros meses de tratamento e imediatamente, se ocorrerem sinais clínicos sugestivos de discrasia sanguínea.

**Pressão arterial:** hipotensão ortostática é frequentemente observada em pacientes aos quais é administrada a tioridazina. Ao iniciar o tratamento com **MELLERIL**<sup>®</sup>, aconselha-se checar a pressão arterial, especialmente em idosos e pacientes com hipotensão postural ou com circulação lábil.

**Álcool:** como o álcool pode potencializar o risco de reações hepatotóxicas, hipertermia, acatisia, distonia ou outros transtornos do SNC, o seu consumo durante a terapia com tioridazina deve ser evitado.

**Tolerância:** tolerância aos efeitos sedativos das fenotiazinas e tolerância cruzada entre fármacos antipsicóticos foram relatadas. A tolerância pode também ser a responsável pelo aparecimento de sintomas causados pela retirada do fármaco.

Quando a terapêutica a longo prazo é descontinuada, uma redução gradual da dosagem durante várias semanas é recomendada, uma vez que a retirada abrupta de medicamentos neurolépticos pode causar, em alguns pacientes recebendo altas doses ou tratamento de longa duração, sintomas como náusea, vômito, distúrbios gástricos, tremores, tonturas, ansiedade, agitação e insônia assim como sinais discinéticos transitórios. Isso pode predizer incorretamente o início de um episódio depressivo ou psicótico.

Exames laboratoriais (hemograma e testes de função hepática) devem ser feitos conforme orientação de seu médico.

### **Pacientes idosos**

Foi relatado que o risco de fraturas de quadril está aumentado em pacientes idosos recebendo antipsicóticos, sugerindo que a sedação induzida por antipsicóticos ou a hipotensão ortostática pode aumentar o risco de quedas neste grupo de pacientes.

Existem algumas evidências de que o uso de antipsicóticos para o controle de complicações comportamentais da demência pode aumentar o índice de declínio cognitivo. Há relatos de que pacientes idosos com demência, especialmente demência de *Lewy-body*, são altamente suscetíveis aos efeitos colaterais extrapiramidais das drogas antipsicóticas, e a reação pode ser extremamente grave, em alguns casos fatal. Caso haja necessidade do uso dessas drogas em pacientes idosos com demência, doses muito baixas devem ser administradas e cuidado especial deve ser dedicado em caso de suspeita de demência tipo *Lewy-body*, uma vez que pode ocorrer súbita deterioração com risco de vida. Preparações do tipo *depot* não devem ser usadas neste grupo de pacientes.

**Gravidez e lactação: mães que utilizam MELLERIL® não devem amamentar. MELLERIL® deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios para a mãe suplantarem os possíveis riscos para o feto. Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (Categoria C).**

**Devido ao efeito sedativo, deve-se ter cuidado em atividades que necessitem atenção, como dirigir veículos e/ou operar máquinas.**

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

### **Interações medicamentosas**

**MELLERIL®** acentua o efeito depressor do SNC causado por bebidas alcoólicas e outras substâncias depressoras tais como benzodiazepinas, maprotilina ou anestésicos gerais, sedativos e anti-histamínicos. Deve-se ter cautela na administração concomitante com: levodopa, vasoconstritores adrenérgicos (por exemplo, efedrina e fenilefrina), inibidores da MAO, lítio, anti-hipertensivos e betabloqueadores, antiácidos e antidiarreicos, quinidina, antiarrítmicos, diuréticos tiazídicos, antidiabéticos, agentes anticolinérgicos, cimetidina, fluoxetina, paroxetina, outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina e moclobemida, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, barbitúricos e anticoagulantes.

**Antidiabéticos: fenotiazinas afetam o metabolismo de carboidratos e, portanto, podem interferir no controle de pacientes diabéticos.**

**Atenção diabéticos este medicamento contém SACAROSE.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento (incluindo medicamentos fitoterápicos, homeopáticos, chás).**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**MELLERIL®** comprimidos revestidos possui 24 meses de validade a partir de sua data de fabricação.

**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.**

**MELLERIL® 10 mg** - Comprimido revestido circular, liso e brilhante, biconvexo e de cor verde oliva.

**MELLERIL® 25 mg** - Comprimido revestido circular, brilhante e liso, biconvexo e de cor marrom.

**MELLERIL® 50 mg** - Comprimido revestido circular, biconvexo e de cor branca.

**MELLERIL® 100 mg** - Comprimido revestido circular, liso e brilhante, biconvexo e de cor verde acinzentada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**MELLERIL® deve ser utilizado apenas por via oral.**

A posologia e o horário de tomada do medicamento devem ser ajustados individualmente, de acordo com a natureza e a gravidade dos sintomas. Recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentá-las gradativamente até que se atinja o nível plenamente eficaz. As quantidades diárias totais de **MELLERIL®** comprimidos revestidos são geralmente administrados em 2 a 4 doses.

#### **Esquizofrenia e exacerbações agudas**

Exacerbações agudas em pacientes psicóticos adultos: 100 a 600 mg/dia até um máximo de 800 mg/dia.

Esquizofrenia crônica: 100 a 600 mg/dia em pacientes hospitalizados e 50 a 300 mg/dia em pacientes ambulatoriais.

Em pacientes que apresentam sobrepeso, insuficiência renal ou hepática recomenda-se uma dose inicial particularmente baixa seguida por pequenos aumentos.

A dosagem ótima de medicamentos antipsicóticos algumas vezes é difícil de ser determinada e pode ser necessário um esquema terapêutico flexível com ajustes de doses. Isto também pode ajudar a reduzir a incidência de efeitos colaterais.

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

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

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

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você se esquecer de tomar o medicamento, tome-o assim que puder. Se for quase hora da próxima dose, espere até lá para tomar o remédio e pule a dose esquecida. Não use medicamento extra para compensar uma dose esquecida.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Como com outras fenotiazinas, os efeitos colaterais de MELLERIL® são dose-dependentes e normalmente representam efeitos farmacológicos exagerados. As reações adversas são leves e transitórias dentro da faixa de dosagem recomendada. As reações adversas mais graves foram observadas principalmente com doses elevadas; em doses menores, as frequências são muito baixas e efeitos adversos como sintomas extrapiramidais e desordens sanguíneas são muito raros.

**Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** sedação e sonolência.

**Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** tontura, boca seca, visão borrada, distúrbios de acomodação visual, congestão nasal, hipotensão ortostática e galactorreia (é a produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação. Pode ocorrer no sexo masculino).

**Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** confusão, agitação, alucinação, irritabilidade, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, perda de apetite, retenção ou incontinência urinária, alterações no ECG (eletrocardiograma) tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia, amenorreia, irregularidades menstruais, alteração de peso, distúrbios de ereção, inibição da ejaculação e anormalidade das enzimas hepáticas.

**Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** pseudoparkinsonismo, convulsões, sintomas extrapiramidais (tremor, rigidez muscular, acatisia, discinesia, distonia), hiperkinesia, discinesia tardia, palidez e tremor, arritmias, priapismo, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue), hepatite, dermatite, erupções cutâneas, urticária, erupções alérgicas, fotossensibilidade, inchaço da parótida, hipertermia, depressão respiratória. Raros casos de retinopatia pigmentar após tratamento prolongado, principalmente com doses superiores à dose máxima recomendada de 800 mg por dia.

**Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):** depressão, insônia, pesadelos, reações psicóticas, síndrome neuroléptica maligna, íleo paralítico, *torsade de pointes* e parada cardíaca, ambos podendo resultar em morte súbita, inchaço das mamas, edema periférico, anemia e leucocitose.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

#### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Sintomas: boca seca, náusea, vômito, íleo paralítico, congestão nasal, retenção urinária, visão borrada, rabdomiólise, sedação, confusão, agitação, sonolência, desorientação, efeitos extrapiramidais, hiperkinesia, hipertermia, convulsões, coma, *torsade de pointes*, parada cardíaca, taquicardia, arritmia, hipotensão, colapso e morte. Depressão respiratória, parada respiratória e edema pulmonar.

Tratamento: lavagem gástrica, seguida de administração de carvão ativado. A indução de êmese deve ser evitada devido ao risco de reações distônicas e o potencial de aspirar o vômito. Cuidados gerais e monitorização de possíveis efeitos sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso central.

O tratamento para a hipotensão pode exigir fluidos intravenosos e vasopressores. As potentes propriedades bloqueadoras alfa-adrenérgicas da fenotiazina tornam o uso de vasopressores com propriedades mistas de agonistas alfa e beta-adrenérgicos, incluindo adrenalina e dopamina, inapropriado, podendo resultar em vasodilatação paradoxal e hipotensão.

Em caso de convulsões, os barbitúricos devem ser evitados, uma vez que eles podem potencializar a depressão respiratória induzida pela fenotiazina.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações. E notifique a empresa através do seu serviço de atendimento.**

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

M.S. nº. 1.0917.0138

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº. 10.681

**Registrado por:**

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG

CNPJ: 17.875.154/0001-20

Indústria Brasileira

**Fabricado por:**

**CELLERA FARMACÊUTICA S. A.**

Alameda Capovilla, 129 - Indaiatuba – SP

Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

sac@medquimica.com



**Histórico de alteração de bula**

| Dados da submissão eletrônica |  |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  | Dados das alterações de bulas |                |                  |   |
|-------------------------------|--|---|--|------------------|--|-------------------------------|----------------|------------------|---|
| Data do expediente            | Nº do Expediente   | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação             | Itens de bula  | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas  |
| 06/06/2023                    | O expediente será gerado após o protocolo desta petição. | (10458) -<br>MEDICAMENTO NOVO -<br>Inclusão Inicial de Texto de Bula –<br>publicação no Bulário RDC 60/12 | 19/12/2022                                   | 5069566/22-9     | 11200 -<br>MEDICAMENTO NOVO -<br>SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) | 06/02/2023                    | Dizeres Legais | VP               | - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20;<br>- 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20;<br>- 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20;<br>- 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20; |

**MELLERIL<sup>®</sup>**

**cloridrato de tioridazina**

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

**Comprimido de liberação prolongada**

**200 mg**



**Melleril®**

cloridrato de tioridazina

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Comprimidos de liberação prolongada 200 mg - embalagem com 20 comprimidos de liberação prolongada.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

O comprimido de liberação prolongada contém 200 mg de cloridrato de tioridazina.

Excipientes: acetato de polivinila, emulsão de silicone 30%, celacefato, celulose microcristalina, álcool cetílico, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho, acetona e álcool etílico.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

**MELLERIL®** é indicado para pacientes adultos no tratamento da esquizofrenia crônica ou exacerbações agudas não responsivas ao tratamento com outros fármacos antipsicóticos, por causa de baixa efetividade ou incapacidade de alcançar uma dose eficaz devido a reações adversas intoleráveis destes medicamentos.

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

**MELLERIL®** atua sobre os sintomas da esquizofrenia.

**MELLERIL®** é um neuroléptico com atividade farmacológica básica similar à de outras fenotiazinas, mas seu espectro clínico mostra diferenças significativas em relação a outros agentes dessa classe. As características típicas de **MELLERIL®** são sua baixa tendência de causar efeitos extrapiramidais (os sintomas extrapiramidais são os relacionados à coordenação e movimento, ex: tremores, tiques, rigidez, hipersalivação) e sua baixa atividade antiemética.

**MELLERIL®** é absorvido rápida e completamente no trato gastrointestinal. Concentrações plasmáticas máximas são obtidas 2 a 4 horas após a ingestão. Com **MELLERIL®** comprimidos de liberação prolongada, a absorção é prolongada, sendo atingidas concentrações plasmáticas máximas 2 a 4 horas mais tarde do que com as formas que não possuem liberação prolongada.

Geralmente são necessárias duas a três semanas ou mais para demonstrar efeitos positivos inequívocos em pacientes esquizofrênicos hospitalizados. O benefício máximo pode requerer seis semanas a seis meses para se desenvolver em pacientes psicóticos crônicos. Em contraste, a melhora de pacientes psicóticos agudos pode ser observada em 24 a 48 horas.

Antes de se iniciar o tratamento com **MELLERIL®**, deve ser realizado ECG (eletrocardiograma) para excluir pacientes com doença cardiovascular relevante preexistente.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**MELLERIL®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à tioridazina ou a outros componentes da formulação. **MELLERIL®** também é contraindicado em pacientes com história de reações de hipersensibilidade a outras fenotiazina (exemplo: clorpromazina, levomeprazina, trifluoperazina) e de doença cardiovascular grave.

**MELLERIL® deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios para a mãe suplantarem os possíveis riscos para o feto. Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término (Categoria C).**

**Mães tratadas com MELLERIL® não devem amamentar.**

**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?****Advertências****Sintomas extrapiramidais**

Uma variedade de síndromes neurológicas, em particular envolvendo o sistema extrapiramidal, ocorrem após o uso de várias drogas antipsicóticas: distonia aguda, acatisia (incapacidade de se manter imóvel), parkinsonismo e discinesia tardia (incapacidade de iniciar o movimento). Apesar do risco com a tioridazina ser relativamente baixo e virtualmente ausente em doses baixas, podem ocorrer sintomas extrapiramidais, especialmente, com altas doses de **MELLERIL®**.

Existem relatos raros de discinesia tardia em pacientes que estejam recebendo tioridazina. Apesar de nenhuma associação clara entre o desenvolvimento desta síndrome e a duração do tratamento com droga antipsicótica ter sido mostrada, a descontinuação ou redução à dose mínima efetiva deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais e sintomas de discinesia tardia durante terapia com **MELLERIL**<sup>®</sup>. Tais sintomas podem gradualmente piorar ou até mesmo ocorrer após a descontinuação do tratamento.

#### **Síndrome neuroléptica maligna (SNM)**

Esta síndrome foi relatada em casos muito raros em associação com tioridazina. Esta síndrome é uma doença potencialmente fatal caracterizada por rigidez muscular, hipertermia, alteração de consciência e disfunção autonômica (pulso ou pressão irregulares, taquicardia, diaforese (suor e transpiração excessiva) e arritmias cardíacas). Sinais adicionais podem incluir creatinina fosfoquinase elevada, mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

Nos casos em que a SNM se desenvolve e em pacientes com febre alta inexplicável, sem manifestações clínicas adicionais de SNM, **MELLERIL**<sup>®</sup> deve ser descontinuado.

Se um paciente necessita de tratamento com drogas antipsicóticas após recuperação de SNM, a reintrodução da terapia deve ser cuidadosamente considerada, uma vez que recorrências de SNM foram relatadas.

#### **Limiar convulsivo**

Muitas drogas neurolépticas, incluindo a tioridazina, podem diminuir o limiar convulsivo e induzir padrões de descarga no ECG (eletrocardiograma) que são associados a distúrbios epiléticos.

**MELLERIL**<sup>®</sup>, entretanto, mostrou ser útil no tratamento de distúrbios de comportamento em pacientes epiléticos. Em tais casos, a medicação anticonvulsivante deve ser mantida, a dosagem de antipsicóticos deve ser aumentada gradativamente e a possibilidade de interações e ajustes da dose de antiepilético deve ser considerada (ver Interações Medicamentosas).

#### **Doença Cardiovascular**

É aconselhável cautela em pacientes com história de doença cardiovascular, especialmente em idosos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios de condução, arritmias, síndrome congênita do QT prolongado ou instabilidade circulatória. Antes de se iniciar o tratamento com **MELLERIL**<sup>®</sup>, deve ser feito ECG a fim de se excluir pacientes com doença cardiovascular relevante preexistente. Assim, aumentos no intervalo QT, parada cardíaca, arritmias cardíacas e muito raramente arritmia *torsade de pointes* foram relatadas em associação com tioridazina; casos isolados foram fatais. Essas alterações são usualmente confinadas a altas doses e são mais prováveis de ocorrerem quando os níveis sanguíneos de potássio estão baixos. Relatos ocasionais implicaram a terapia com fenotiazina em alguns casos de morte súbita. Apesar da retrospectiva de tais casos ser difícil de interpretar, casos isolados de morte súbita em indivíduos jovens aparentemente saudáveis podem ser diretamente atribuíveis a arritmias cardíacas seguidas de tratamento com tioridazina.

#### **Precauções**

Recomenda-se precaução em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, hipertrofia prostática ou doença cardiovascular (doença cardiovascular grave é contraindicação).

**Propriedades anticolinérgicas:** em virtude de suas propriedades anticolinérgicas, **MELLERIL**<sup>®</sup> deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo estreito, aumento de pressão intraocular, retenção urinária (como na hipertrofia prostática) e constipação crônica.

**Disfunções hepáticas:** em pacientes com doença hepática é necessário o monitoramento regular da função hepática.

**Discrasias sanguíneas:** embora a incidência de leucopenia e/ou agranulocitose com **MELLERIL**<sup>®</sup> seja baixa, como com qualquer outro fenotiazínico, deve-se realizar hemogramas regularmente durante os primeiros meses de tratamento e imediatamente, se ocorrerem sinais clínicos sugestivos de discrasia sanguínea.

**Pressão arterial:** hipotensão ortostática é frequentemente observada em pacientes aos quais é administrada a tioridazina. Ao iniciar o tratamento com **MELLERIL**<sup>®</sup>, aconselha-se checar a pressão arterial, especialmente em idosos e pacientes com hipotensão postural ou com circulação lábil.

**Álcool:** como o álcool pode potencializar o risco de reações hepatotóxicas, hipertermia, acatisia, distonia ou outros transtornos do SNC, o seu consumo durante a terapia com tioridazina deve ser evitado.

**Tolerância:** tolerância aos efeitos sedativos das fenotiazinas e tolerância cruzada entre fármacos antipsicóticos foram relatadas. A tolerância pode também ser a responsável pelo aparecimento de sintomas causados pela retirada do fármaco.

Quando a terapêutica a longo prazo é descontinuada, uma redução gradual da dosagem durante várias semanas é recomendada, uma vez que a retirada abrupta de medicamentos neurolépticos pode causar, em alguns pacientes recebendo altas doses ou tratamento de longa duração, sintomas como náusea, vômito, distúrbios gástricos, tremores, tonturas, ansiedade, agitação e insônia assim como sinais discinéticos transitórios. Isso pode predizer incorretamente o início de um episódio depressivo ou psicótico.

**Exames laboratoriais (hemograma e testes de função hepática) devem ser feitos conforme orientação de seu médico.**

#### **Pacientes idosos**

Foi relatado que o risco de fraturas de quadril está aumentado em pacientes idosos recebendo antipsicóticos, sugerindo que a sedação induzida por antipsicóticos ou a hipotensão ortostática pode aumentar o risco de quedas neste grupo de pacientes.

Existem algumas evidências de que o uso de antipsicóticos para o controle de complicações comportamentais da demência pode aumentar o índice de declínio cognitivo. Há relatos de que pacientes idosos com demência, e especialmente demência de *Lewy-body*, são altamente suscetíveis aos efeitos colaterais extrapiramidais das drogas antipsicóticas, e a reação pode ser extremamente grave, em alguns casos fatal. Caso haja necessidade do uso dessas drogas em pacientes idosos com demência, doses muito baixas devem ser administradas e cuidado especial deve ser dedicado em caso de suspeita de demência tipo *Lewy-body*, uma vez que pode ocorrer súbita deterioração com risco de vida. Preparações do tipo *depot* não devem ser usadas neste grupo de pacientes.

**Gravidez e lactação: mães que utilizam MELLERIL® não devem amamentar. MELLERIL® deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios para a mãe suplantarem os possíveis riscos para o feto. Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (Categoria C).**

**Devido ao efeito sedativo, deve-se ter cuidado em atividades que necessitem atenção, como dirigir veículos e/ou operar máquinas.**

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

#### **Interações medicamentosas**

**MELLERIL®** acentua o efeito depressor do SNC causado por bebidas alcoólicas e outras substâncias depressoras tais como benzodiazepinas, maprotilina ou anestésicos gerais, sedativos e anti-histamínicos. Deve-se ter cautela na administração concomitante com: levodopa, vasoconstritores adrenérgicos (por exemplo, efedrina e fenilefrina), inibidores da MAO, lítio, anti-hipertensivos e betabloqueadores, antiácidos e antidiarreicos, quinidina, antiarrítmicos, diuréticos tiazídicos, antidiabéticos, agentes anticolinérgicos, cimetidina, fluoxetina, paroxetina, outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina e moclobemida, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, barbitúricos e anticoagulantes.

**Antidiabéticos: fenotiazinas afetam o metabolismo de carboidratos e, portanto, podem interferir no controle de pacientes diabéticos.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento (incluindo medicamentos fitoterápicos, homeopáticos, chás).**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**MELLERIL®** Comprimido de liberação prolongada possui 24 meses de validade a partir de sua data de fabricação.

**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.**

Comprimido redondo, biplano, com manchas amarelas e vermelhas com pontos brancos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**MELLERIL®** deve ser utilizado apenas por via oral.

A posologia e o horário de tomada do medicamento devem ser ajustados individualmente, de acordo com a natureza e a gravidade dos sintomas. Recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentá-las gradativamente até que se atinja o nível plenamente eficaz. As quantidades diárias totais de MELLERIL® comprimidos de liberação prolongada são geralmente administradas em 2 a 4 doses.

#### **Esquizofrenia e exacerbações agudas**

Exacerbações agudas em pacientes psicóticos adultos: 100 a 600 mg/dia até um máximo de 800 mg/dia. Esquizofrenia crônica: 100 a 600 mg/dia em pacientes hospitalizados e 50 a 300 mg/dia em pacientes ambulatoriais.

Em pacientes que apresentam sobrepeso, insuficiência renal ou hepática recomenda-se uma dose inicial particularmente baixa seguida por pequenos aumentos.

A dosagem ótima de medicamentos antipsicóticos algumas vezes é difícil de ser determinada e pode ser necessário um esquema terapêutico flexível com ajustes de doses. Isto também pode ajudar a reduzir a incidência de efeitos colaterais.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

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

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você se esquecer de tomar o medicamento, tome-o assim que puder. Se for quase hora da próxima dose, espere até lá para tomar o remédio e pule a dose esquecida. Não use medicamento extra para compensar uma dose esquecida.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Como com outras fenotiazinas, os efeitos colaterais de MELLERIL® são dose-dependentes e normalmente representam efeitos farmacológicos exagerados. As reações adversas são leves e transitórias dentro da faixa de dosagem recomendada. As reações adversas mais graves foram observadas principalmente com doses elevadas; em doses menores, as frequências são muito baixas e efeitos adversos como sintomas extrapiramidais e desordens sanguíneas são muito raros.

**Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** sedação e sonolência.

**Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** tontura, boca seca, visão borrada, distúrbios de acomodação visual, congestão nasal, hipotensão ortostática e galactorreia (é a produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação. Pode ocorrer no sexo masculino).

**Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** confusão, agitação, alucinação, irritabilidade, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, perda de apetite, retenção ou incontinência urinária, alterações no ECG (eletrocardiograma) tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia, amenorreia, irregularidades menstruais, alteração de peso, distúrbios de ereção, inibição da ejaculação e anormalidade das enzimas hepáticas.

**Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** pseudo-parkinsonismo, convulsões, sintomas extrapiramidais (tremor, rigidez muscular, acatisia, discinesia, distonia), hipercinesia, discinesia tardia, palidez e tremor, arritmias, priapismo, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue), hepatite, dermatite, erupções cutâneas, urticária, erupções alérgicas, fotossensibilidade, inchaço da parótida, hipertermia, depressão respiratória. Raros casos de retinopatia pigmentar após tratamento prolongado, principalmente com doses superiores à dose máxima recomendada de 800 mg por dia.

**Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):** depressão, insônia, pesadelos, reações psicóticas, síndrome neuroléptica maligna, íleo paralítico, *torsade de pointes* e parada cardíaca, ambos podendo resultar em morte súbita, inchaço das mamas, edema periférico, anemia e leucocitose.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

#### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?**

Em caso de superdosagem aguda com MELLERIL® 200 mg comprimidos de liberação prolongada, use uma sonda gástrica com o maior diâmetro possível.

Sintomas: boca seca, náusea, vômito, íleo paralítico, congestão nasal, retenção urinária, visão borrada, rabdomiólise, sedação, confusão, agitação, sonolência, desorientação, efeitos extrapiramidais, hipercinesia, hipertermia, convulsões, coma, *torsade de pointes*, parada cardíaca, taquicardia, arritmia, hipotensão, colapso e morte. Depressão respiratória, parada respiratória e edema pulmonar.

Tratamento: lavagem gástrica, seguida de administração de carvão ativado. A indução de êmese deve ser evitada devido ao risco de reações distônicas e o potencial de aspirar o vômito. Cuidados gerais e monitorização de possíveis efeitos sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso central.

O tratamento para a hipotensão pode exigir fluidos intravenosos e vasopressores. As potentes propriedades bloqueadoras alfa-adrenérgicas da fenotiazina tornam o uso de vasopressores com propriedades mistas de agonistas alfa e beta-adrenérgicos, incluindo adrenalina e dopamina, inapropriado, podendo resultar em vasodilatação paradoxal e hipotensão.

Em caso de convulsões, os barbitúricos devem ser evitados, uma vez que eles podem potencializar a depressão respiratória induzida pela fenotiazina.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações. E notifique a empresa através do seu serviço de atendimento.**

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

M.S. nº. 1.0917.0138

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº. 10.681

**Registrado por:**

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG

CNPJ: 17.875.154/0001-20

Indústria Brasileira

**Fabricado por:**

**CELLERA FARMACÊUTICA S. A.**

Alameda Capovilla, 129 - Indaiatuba – SP

Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

sac@medquimica.com



**Histórico de alteração de bula**

| Dados da submissão eletrônica |  |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas |                  |  |
|-------------------------------|--|---|--|------------------|--|-------------------|-------------------------------|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº do Expediente   | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula                 | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas               |
| 06/06/2023                    | O expediente será gerado após o protocolo desta petição. | (10458) -<br>MEDICAMENTO NOVO -<br>Inclusão Inicial de Texto de Bula –<br>publicação no Bulário RDC 60/12 | 19/12/2022                                   | 5069566/22-9     | (11200)<br>MEDICAMENTO NOVO -<br>SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) | 06/02/2023        | Dizeres Legais                | VP               | - 200 MG COM LIB PROL CT FR VD AMB X 20. |