



UNI IMIPRAX
(cloridrato de imipramina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Comprimido revestido

25 mg

Uni Imiprax

cloridrato de imipramina



Comprimido revestido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido revestido 25 mg: embalagem contendo 20 ou 200 comprimidos

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de imipramina..... 25 mg

Excipientes: amidoglicolato de sódio, laurilsulfato de sódio, fosfato de cálcio, dióxido de silício, talco, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, butilidroxianisol, butilidroxitolueno, dióxido de titânio, óxido férlico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos

Todas as formas de depressão, incluindo-se as formas endógenas, as orgânicas e as psicogênicas e a depressão, associada com distúrbios de personalidade ou com alcoolismo crônico.

Pânico.

Condições dolorosas crônicas.

Pavor noturno (terror noturno ou do sono).

Crianças e adolescentes

Enurese noturna (apenas em pacientes acima de 5 anos de idade, onde terapias alternativas não são consideradas apropriadas, e somente se as causas orgânicas tiverem sido excluídas).

Não existem dados clínicos disponíveis para o uso de cloridrato de imipramina em enurese noturna em crianças com menos de 5 anos de idade.

Em crianças e adolescentes, não há evidências clínicas suficientes de segurança e eficácia de cloridrato de imipramina no tratamento de todas as formas de depressão, incluindo formas endógenas, orgânicas e psicogênicas, e depressão associada com distúrbio de personalidade ou com alcoolismo crônico, pânico, condições dolorosas crônicas e pavor noturno (terror noturno ou do sono). Portanto, o uso de UNI IMIPRAX em crianças e adolescentes (0 – 17 anos de idade) não é recomendado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da imipramina em aliviar a depressão está bem estabelecida e também têm-se revelado útil em uma série de outros transtornos psiquiátricos.^{1,2} As altas taxas cumulativas de remissão sugerem que os antidepressivos são eficazes, e que os pacientes com depressão diagnosticada corretamente que recebem o tratamento adequado tem cerca de 90% de chance de alcançar um estado de remissão.³

Estudos clínicos randomizados, duplo-cego, para tratamento da depressão maior, demonstraram a eficácia da imipramina comparável a outros antidepressivos (outros TCAs, SSRI e outros antidepressivos) em doses de pelo menos 100 mg.⁴⁻¹⁷ Quando as doses terapêuticas foram utilizadas, TCAs e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs) tiveram uma taxa de resposta semelhante (cerca de 70%) e um atraso semelhante para o início (2 ou mais semanas) de seus efeitos antidepressivos.^{1,18}

Em ensaios comparativos entre comprimidos de imipramina, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipram e moclobemida. O intervalo de dose de imipramina foi de 50 a 300 mg/dia (dose média de 150-220 mg/dia), 50-200 mg/dia de sertralina, 20-60 mg/dia de fluoxetina, 200 mg/dia para a fluvoxamina, 50 mg/dia para a moclobemida e 50 mg/dia para milnacipram. As taxas de resposta nestes ensaios variaram de 40 a 70% e os resultados para imipramina foram semelhantes aos medicamentos comparados.^{4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17}

Uma meta-análise realizada por Bollini *et al*, com trinta e três estudos revelaram que a dose de 100-200 mg equivalentes mostraram uma média de melhoria de 53% pela "intenção de tratar". Eles concluíram que os antidepressivos são prescritos frequentemente na prática clínica abaixo de 100 mg para imipramina e que nesta dose a taxa de melhora é apenas moderadamente menor do que no intervalo terapêutico, e os eventos adversos ocorrem significativamente com menor frequência.²

A eficácia dos comprimidos de imipramina na prevenção de recaídas em pacientes deprimidos responsivos a eletroconvulsoterapia (RCT), com tratamento prévio falho, foi analisada em um estudo randomizado, controlado por placebo. Houve apenas 18% de recidiva no grupo tratado em comparação com os 80% no grupo placebo, concluindo que estes pacientes podem se beneficiar do efeito profilático da mesma classe de medicamentos durante a terapia de manutenção após a resposta a RCT.²⁷

Por último, um estudo duplo-cego controlado e outro estudo randomizado aberto abordou a questão da diferença de gênero na resposta ao tratamento com sertralina e imipramina. Homens e mulheres com depressão crônica demonstraram responsividade diferente e tolerabilidade aos SSRI e antidepressivos tricíclicos. Ambos ensaios clínicos tornam evidente que as mulheres são mais propensas a responder a sertralina (72,2% vs 52,1% com imipramina), enquanto os homens responderam similarmente a sertralina e a imipramina. Os hormônios sexuais femininos podem aumentar a resposta aos SSRI ou inibir a resposta a antidepressivos tricíclicos.^{28, 29} O ciclo normal de ovulação, e a liberação de estrogênio podem ter uma interação farmacodinâmica clinicamente relevante com os antidepressivos serotonérgecos.

As conclusões da revisão da literatura são consistentes com o uso contínuo de cloridrato de imipramina para o tratamento da depressão.

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. In: Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 10th edition. Hardman JG, Limbird LE, editors. McGraw-Hill 2001. Pages 456-459.

2. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. British Journal of Psychiatry 1999; 174:297-303.

3. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Deliannides D, Taylor BP, Davies CA, Klein DF. Remission rates with 3 consecutive antidepressant trials: Effectiveness for depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:670-676.
4. Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld MA, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, et al. A double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:598-607.
5. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, et al. Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:608-619.
6. Rush AJ, Koran LM, Keller MB, Markowitz JC, Harrison WM, Miceli RJ, et al. Study design and rationale for evaluating the comparative efficacy of sertraline and imipramine as acute, crossover, continuation, and maintenance phase therapies. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:589-597.
7. Lepola U, Arató M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:654-662.
8. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Korstein SG, Kocsis JH, Gelembier AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:233-239.
9. Rusell JM, Koran LM, Rush J, Hirschfeld MA, Harrison W, Friedman ES, et al. Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression. *Depression and Anxiety* 2001; 13:18-27.
10. McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, Petkova E, Quitkin FM, Klein DF. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:344-350.
11. Simon GE, Heiligenstein J, Revicki D, Vonkoff M, Katon WJ, Ludman E, Grothaus L, Wagner E. Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a "Real World" randomized trial. *Arch Fam Med* 1999; 8:319-325.
12. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:906-912.
13. Birkenhäger TK, van der Broek WW, Mulder PG, Brujin JA, Moleman P. Comparison of two-phase treatment with imipramine or fluvoxamine, both followed by lithium addition, in inpatients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2060-2065.
14. Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J Affect Disord*. 2002; 72(1):21-31.
15. Silverstone T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(2):104-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: antidepressivo tricíclico. Inibidor da recuperação de noradrenalina e serotonina e, com potência significativamente menor, bloqueador da recuperação de dopamina (inibidor não seletivo da recuperação de monoamina), cuja ação leva ao aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica.

Mecanismo de ação: a imipramina tem várias propriedades farmacológicas, incluindo-se as propriedades alfaadrenolítica, anti-histamínica, anticolinérgica e bloqueadora do receptor serotoninérgico (5-HT). Contudo, acredita-se que a principal atividade terapêutica da imipramina seja a inibição da recuperação neuronal de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT).

A imipramina é chamada de bloqueador "misto" da recuperação, isto é, ela inibe a recuperação da noradrenalina e da serotonina aproximadamente na mesma proporção.

Farmacocinética

Absorção

O cloridrato de imipramina é absorvido rápido e quase que completamente a partir do trato gastrintestinal atingindo concentração plasmática máxima média (Cmáx) 34-137 ng/mL após a dose, dentro de 1,75-5 horas. A ingestão de alimentos não afeta a absorção e a biodisponibilidade. Durante sua primeira passagem pelo fígado, a imipramina, administrada por via oral, é parcialmente convertida em desipramina, um metabólito que também exibe atividade antidepressiva.

Após administração oral de 50 mg, 3 vezes ao dia durante 10 dias, as concentrações plasmáticas médias de *steady-state* (estado de equilíbrio) de imipramina e de desipramina foram de 33-85 ng/mL e 43-109 ng/ml, respectivamente.

Distribuição

Ligações às proteínas plasmáticas de imipramina e desipramina são 60-96% e 73-92%, respectivamente. As concentrações de imipramina no fluido cérebro-espinal e no plasma são altamente correlacionadas.

O volume aparente de distribuição para imipramina e desipramina são de 10-20 L/kg e de 10-50 L/kg, respectivamente. Tanto a imipramina como seu metabólito desipramina passam para o leite materno em concentrações análogas às encontradas no plasma.

Biotransformação

A imipramina é extensivamente metabolizada no fígado. A imipramina é primariamente N-desmetilada para formar N-desmetil imipramina (desipramina) pela CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. A imipramina e a desipramina sofrem hidroxilação catalisada pela CYP2D6 para formar 2-hidróxi imipramina e 2-hidroxi desipramina. CYP2D6 exibe polimorfismo genético e a exposição de imipramina é duas vezes maior em metabolizadores extensivos em relação aos metabolizadores pobres.

Eliminação

A imipramina é eliminada do organismo com meia-vida média de 19 horas.

Aproximadamente 80% do fármaco são excretados através da urina e cerca de 20% nas fezes, principalmente na forma de metabólitos inativos. As quantidades de imipramina inalterada e de seu metabólito ativo desipramina excretados através da urina são de 5% e 6%, respectivamente. Apenas pequenas quantidades são excretadas através das fezes.

Populações especiais

Efeitos da idade

Em crianças, o *clearance* (depuração) médio e a meia-vida de eliminação não diferem significativamente dos controles em adultos, mas a variabilidade entre pacientes é grande.

Em função do *clearance* (depuração) metabólico reduzido, as concentrações de imipramina são maiores em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens. A imipramina deve ser administrada com cautela em pacientes idosos.

Insuficiência renal

Em pacientes portadores de distúrbios renais graves, não ocorrem alterações na excreção renal da imipramina e de seus metabólitos não-conjugados, biologicamente ativos. Entretanto, as concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) dos metabólitos conjugados, que são considerados biologicamente inativos, são elevadas. O acúmulo de metabólitos inativos pode posteriormente resultar no acúmulo do fármaco e seu metabólito ativo. Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento.

Insuficiência hepática

A imipramina é extensivamente metabolizada no fígado pela CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2 e o comprometimento hepático pode afetar a sua farmacocinética. Na insuficiência hepática, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento.

Sensibilidade étnica

Embora o impacto da sensibilidade étnica e racial na farmacocinética da imipramina não tenha sido estudado extensivamente, o metabolismo da imipramina e seu metabólito ativo são governados por fatores genéticos que levam ao metabolismo pobre e extensivo do fármaco e seu metabólito em diferentes populações.

Estudos clínicos

Não há estudos clínicos recentes realizados com o cloridato de imipramina para as indicações reivindicadas.

Dados de Segurança Pré-clínicos

Testes de mutagenicidade em camundongos forneceram resultados contraditórios. Um estudo de carcinogenicidade em ratos em dieta não resultou em nenhuma evidência de um potencial carcinogênico da imipramina. Estudos experimentais, realizados com quatro espécies (camundongo, rato, coelho e macaco), levaram à conclusão de que a administração oral de cloridato de imipramina não possui potencial teratogênico. Estudos com altas doses de imipramina, administradas parenteralmente, resultaram principalmente em toxicidade materna grave e efeitos embriotóxicos, sendo, portanto não conclusivos quanto a efeitos teratogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a imipramina ou a qualquer outro componente da formulação ou sensibilidade cruzada a antidepressivos tricíclicos do grupo dos dibenzazepínicos.

UNI IMIPRAX não pode ser administrado em combinação ou no intervalo de 14 dias antes ou após tratamento com um inibidor da MAO (veja "Interações medicamentosas"). O tratamento concomitante com inibidores reversíveis seletivos da MAO-A, como a moclobemida também é contraindicado.

Infarto do miocárdio recente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de suicídio

O risco de suicídio é inerente à depressão grave e pode persistir até que ocorra remissão significativa. Pacientes com distúrbios depressivos, tanto adultos quanto pediátricos, podem apresentar piora da depressão e/ou comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos, se estiverem ou não sob medicação antidepressiva. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamento e comportamento suicidas em estudos de curta duração em crianças, adolescentes e adultos jovens, com idade inferior a 25 anos com distúrbios depressivos e outros distúrbios psiquiátricos.

Todos os pacientes em tratamento com cloridato de imipramina em qualquer indicação devem ser observados com atenção quanto à piora do quadro clínico, comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos (veja "Reações adversas"), especialmente durante a fase inicial do tratamento ou na troca de dosagens do medicamento.

As modificações de esquema terapêutico, incluindo a possível descontinuação do medicamento, devem ser consideradas nesses pacientes, especialmente se forem alterações graves no quadro clínico, de início repentino, ou ainda, se não fizer parte dos sintomas apresentados pelo paciente (veja também "Descontinuação do tratamento" nesta seção – "Advertências e Precauções").

Familiares e cuidadores de pacientes adultos e pediátricos em tratamento com antidepressivos tanto nas indicações psiquiátricas quanto nas não psiquiátricas, devem estar atentos quanto à necessidade de monitorá-los nas situações de emergência decorrentes do aparecimento de outros sintomas psiquiátricos (veja "Reações adversas") ou decorrentes do comportamento suicida, e relatar tais sintomas imediatamente ao médico.

As prescrições de UNI IMIPRAX devem corresponder à menor quantidade de comprimidos revestidos consistente com o bom gerenciamento dos sintomas do paciente, para que o risco de superdose seja reduzido.

Outros efeitos psiquiátricos

Muitos dos pacientes portadores de transtorno de pânico apresentam intensificação dos sintomas de ansiedade no início do tratamento com antidepressivos tricíclicos. Esse aumento paradoxal inicial na ansiedade é mais pronunciado durante os primeiros dias de tratamento e, em geral, diminui dentro de duas semanas.

Observou-se ocasionalmente a ativação de psicoses em pacientes esquizofrênicos que utilizaram antidepressivos tricíclicos.

Observaram-se também relatos de episódios hipomaníacos ou maníacos, durante a fase depressiva, em pacientes com transtorno bipolar, em tratamento com um antidepressivo tricíclico. Em tais casos, pode ser necessário reduzir-se a dose de UNI IMIPRAX ou retirá-lo e administrar um agente antipsicótico. Após a diminuição de tais episódios, se necessário, a terapia com UNI IMIPRAX pode ser retomada, em baixa dose.

Em pacientes pré-dispostos, os antidepressivos tricíclicos podem provocar psicoses farmacogênicas (delírios), particularmente à noite. Estas desaparecem dentro de poucos dias após a interrupção do tratamento.

Distúrbios cardíacos e vasculares

Deve ser administrada com especial cuidado a pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente aos portadores de insuficiência cardiovascular, distúrbios de condução (ex.: bloqueio atrioventricular graus I a III) ou arritmias. Monitorização da função cardíaca e ECG são indicados em tais pacientes.

Casos isolados de prolongamento QTc e casos muito raros de taquicardia ventricular e morte súbita inexplicada têm acontecido nas doses terapêuticas de cloridato de imipramina as quais têm ocorrido primariamente junto com a superdose, mas também em poucos relatos de co-medicação a qual por si só pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ex: tioridazina).

Antes de se iniciar o tratamento com UNI IMIPRAX, é aconselhável verificar-se a pressão arterial, uma vez que pacientes com hipotensão postural ou com níveis tensionais instáveis poderão sofrer queda na pressão arterial.

Síndrome Serotoninérgica

Devido ao risco de toxicidade serotoninérgica, é aconselhável aderir às doses recomendadas e qualquer aumento de dose deve ser feito com precaução, caso outros agentes serotoninérgicos sejam coadministrados. Síndrome serotoninérgica, com sintomas como hiperpirexia, agitação, mioclonias, convulsão, *delirium* e coma pode ocorrer possivelmente quando a imipramina é administrada com medicações serotoninérgicas como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos ou lítio (veja "Interações medicamentosas").

Convulsões

Sabe-se que os antidepressivos tricíclicos diminuem o limiar de convulsão; portanto, UNI IMIPRAX deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com epilepsia e outras alterações, tais como danos cerebrais de etiologia variada, uso concomitante de neurolépticos, retirada de álcool ou fármacos com propriedades anticonvulsivas (ex.: benzodiazepínicos). A ocorrência de convulsões parece ser dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada de UNI IMIPRAX não deve ser excedida.

Como ocorre com outros antidepressivos tricíclicos, UNI IMIPRAX somente poderá ser administrado concomitantemente com terapia eletroconvulsiva sob cuidadosa supervisão.

Efeitos anticolinérgicos

Por suas propriedades anticolinérgicas, UNI IMIPRAX deve ser utilizado com cuidado em pacientes com história de pressão intraocular aumentada, glaucoma de ângulo agudo ou retenção urinária (ex: doenças da próstata).

A lacrimação reduzida e o acúmulo de secreções mucoídes decorrentes das propriedades anticolinérgicas dos antidepressivos tricíclicos podem causar danos ao epitélio da córnea em pacientes que usam lentes de contato.

Populações com tratamento específico

Deve-se ter cuidado ao administrar antidepressivos tricíclicos a pacientes com doença hepática ou renal grave e com tumores da medula adrenal (ex.: feocromocitoma, neuroblastoma), nos quais tais fármacos poderão provocar crises hipertensivas.

É indicado cuidado em pacientes portadores de hipertireoidismo ou em pacientes em tratamento concomitante com agentes tireoideanos, pela possibilidade de toxicidade cardíaca.

Em pacientes com doenças hepáticas, recomenda-se monitorização periódica dos níveis das enzimas hepáticas.

Recomenda-se cuidado em pacientes com constipação crônica. Os antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, especialmente em pacientes acamados.

Aumento nas cáries dentárias tem sido relatado durante tratamentos prolongados com antidepressivos tricíclicos. Verificações dentárias regulares são, portanto, recomendáveis durante tratamentos prolongados.

Contagem de células brancas do sangue

Embora tenham sido relatados apenas em casos isolados de alterações na contagem das células brancas sanguíneas com o uso de cloridrato de imipramina, é recomendada a contagem periódica de células sanguíneas e monitorização de sintomas, tais como febre e faringoamigdalites, especialmente durante os primeiros meses da terapia e durante tratamentos prolongados.

Anestesia

Antes de anestesia local ou geral, o anestesista deve ser avisado de que o paciente está fazendo uso de UNI IMIPRAX (veja "Interações medicamentosas").

Descontinuação do tratamento

A retirada abrupta da medicação deve ser evitada, pelas possíveis reações adversas. Caso seja decidido descontinuar o tratamento, a medicação deve ser afilada, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode ser associada a determinados sintomas (veja "Reações adversas").

Dirigir veículos e/ou operar máquinas

Pacientes sob tratamento com UNI IMIPRAX devem ser alertados sobre a possível ocorrência de visão embaçada, tontura e outros sintomas do sistema nervoso e desordens psiquiátricas relacionadas (alucinações, convulsões, sonolência, confusão, desorientação, delírio, etc.). Nesses casos, eles não devem dirigir, operar máquinas ou executar qualquer atividade que requeira estado de alerta. Os pacientes devem também ser alertados de que o álcool ou outras drogas depressoras do SNC podem potencializar esses efeitos (veja "Interações medicamentosas").

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

Populações especiais

Pacientes idosos: UNI IMIPRAX deve ser administrado com precaução em pacientes idosos, pois tais pacientes são particularmente suscetíveis aos efeitos adversos anticolinérgicos dos antidepressivos tricíclicos (por exemplo, delírio, íleo paralítico), neurológicos, psiquiátricos e cardiovesselares (por exemplo, hipotensão ortostática). Sua capacidade de metabolizar e eliminar fármacos pode estar reduzida, levando a um risco de elevadas concentrações plasmáticas, em doses terapêuticas (veja "Farmacocinética"). Por isso, devem ser administradas doses baixas para estes pacientes, de preferência na hora de dormir (veja "Posologia e Administração em populações especiais") e monitorização da função cardíaca e ECG é indicada.

Insuficiência hepática: Uma vez que os antidepressivos tricíclicos são metabolizados no fígado, deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática e monitorização periódica da função hepática é recomendada. (veja "Posologia e Administração em populações especiais" e "Farmacocinética")

Insuficiência renal: UNI IMIPRAX deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal devido à possível acumulação da droga. Portanto, a monitorização da função renal é recomendada. (veja "Posologia" e "Farmacocinética").

Gravidez

Uma vez que existem relatos isolados sobre uma possível correlação entre o uso de antidepressivos tricíclicos e a ocorrência de efeitos adversos no feto (distúrbios no desenvolvimento), o tratamento com UNI IMIPRAX durante a gravidez deve ser evitado e apenas considerado se os benefícios para a mãe justificarem o potencial de risco para o feto.

Recém-nascidos cujas mães receberam antidepressivos tricíclicos até o parto apresentaram, durante as primeiras horas ou os primeiros dias, sintomas de retirada do fármaco, tais como dispneia, letargia, cólica, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão, tremor ou espasmos. Para evitar-se a ocorrência desses sintomas, o tratamento com UNI IMIPRAX deverá, se possível, ser gradualmente descontinuado pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o parto.

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento pertence à categoria de risco C na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Como a imipramina e seu metabólito desipramina, são excretados através do leite materno em pequenas quantidades, o tratamento com UNI IMIPRAX deverá ser gradualmente descontinuado ou a mãe orientada a suspender a amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações resultando em contraindicação

Inibidores da MAO: não administrar UNI IMIPRAX por ao menos 2 semanas após a interrupção de tratamento com inibidores da MAO (há risco de sintomas graves, tais como crise hipertensiva, hiperpirexia, e aqueles consistentes com a síndrome serotonérígica,

como por exemplo mioclonia, agitação, crises convulsivas, delírio e coma). O mesmo se aplica quando da administração de um inibidor da MAO, após tratamento prévio com UNI IMIPRAX. Em ambos os casos, o tratamento com UNI IMIPRAX ou com um inibidor da MAO, deverá ser inicialmente administrado em pequenas doses, sendo gradualmente aumentado, e seus efeitos monitorizados (veja “Contraindicações”).

Evidências sugerem que os antidepressivos tricíclicos podem ser administrados 24 horas após um inibidor reversível da MAO-A, tal como a moclobemida, mas que o intervalo de duas semanas (período de “washout”) deve ser observado, se um inibidor da MAO-A for administrado após a utilização de um antidepressivo tricíclico.

Interações resultando em uso concomitante não recomendado

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS): ISRS como a fluoxetina, paroxetina, sertralina ou citalopram são potentes inibidores da CYP2D6. A fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e um inibidor moderado da CYP2D6. Assim, a coadministração de ISRS e UNI IMIPRAX pode resultar em exposição e acúmulo aumentados de imipramina e desipramina. Ajustes de dose de UNI IMIPRAX podem ser necessários.

Agentes antiarrítmicos: agentes antiarrítmicos, tais como quinidina, que são inibidores potentes da CYP2D6 não devem ser administrados em combinação com antidepressivos tricíclicos.

Agentes serotoninérgicos: a coadministração pode levar a efeitos cumulativos no sistema serotoninérgico. A síndrome serotoninérgica pode ocorrer possivelmente quando a imipramina é coadministrada com medicações como ISRSs, IRSN, antidepressivos tricíclicos ou lítio (veja “Advertências e Precauções”).

Agentes anticolinérgicos: os antidepressivos tricíclicos podem potencializar os efeitos desses fármacos nos olhos, no sistema nervoso central, no intestino e na bexiga (ex.: fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, anti-histamínicos, atropina, biperideno).

Depressores do SNC: os antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito do álcool e de outras substâncias depressoras centrais (ex.: barbitúricos, benzodiazepínicos ou anestésicos gerais).

Interações a serem consideradas

Interações que resultam em aumento do efeito de cloridrato de imipramina

Antipsicóticos: a coadministração com estes pode resultar em aumento da concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos, em redução no limiar de convulsões e em crises convulsivas. A combinação com a tioridazina pode produzir arritmias cardíacas graves.

Antifúngicos orais, terbinafina: a coadministração de cloridrato de imipramina com terbinafina, um potente inibidor da CYP2D6, pode resultar em acúmulo e exposição aumentados de imipramina e desipramina. Portanto, ajustes de dose de UNI IMIPRAX podem ser necessários quando coadministrado com terbinafina.

Cimetidina, metilfenidato: O metilfenidato pode aumentar a concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos. A coadministração com histamina 2 (H2), antagonista do receptor, cimetidina (inibidor de diversas enzimas P450, incluindo a CYP2D6 e CYP3A4), pode aumentar as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos. A posologia da imipramina deve ser reduzida quando coadministrado com cimetidina e metilfenidato.

Bloqueadores do canal de cálcio

Verapamil, diltiazem podem aumentar a concentração plasmática de imipramina, interferindo em seu metabolismo.

Estrógenos: há evidências de que algumas vezes os estrógenos podem paradoxalmente reduzir os efeitos de cloridrato de imipramina e ainda, ao mesmo tempo, induzir a toxicidade de cloridrato de imipramina. Contraceptivos orais podem inibir o metabolismo da imipramina e aumentar sua concentração plasmática.

Interações que resultam na diminuição do efeito de UNI IMIPRAX

Indutores de enzimas hepáticas

A administração concomitante de drogas conhecidas por induzir as enzimas do CYP450 particularmente CYP3A4, CYP2C19, e/ou CYP1A2 pode acelerar o metabolismo e diminuir as concentrações de imipramina. Indutores de enzimas como os antiepilepticos (ex.: barbitúricos, carbamazepina, fenitoína) e nicotina podem acelerar o metabolismo e diminuir a concentração plasmática da imipramina, resultando em eficácia reduzida. Os níveis plasmáticos de fenitoína e carbamazepina podem aumentar, com os efeitos adversos correspondentes. Pode ser necessário ajustar-se a dose desses fármacos.

Interações que afetam outras drogas

Anticoagulantes: os antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de fármacos cumarínicos, graças à inibição de seu metabolismo hepático. A monitorização cuidadosa da protrombina plasmática é, portanto, recomendada.

Bloqueadores adrenérgicos neurais: o cloridrato de imipramina pode diminuir ou anular o efeito anti-hipertensivo de guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfa-metildopa. Os pacientes que necessitem de co-medicação para hipertensão deverão, portanto, ser tratados com anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente (ex.: diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores).

Fármacos simpatomiméticos: o cloridrato de imipramina pode potencializar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ex.: anestésicos locais).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (15° a 30°C); proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: comprimido revestido de cor branca, contendo núcleo branco a quase branco, circular, biconvexo, liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia deve ser determinada individualmente e adaptada de acordo com a condição clínica de cada paciente. O objetivo deve ser o de atingir um efeito ótimo, mantendo-se as doses o mais baixo possível, sendo a posologia aumentada com cautela. Após a resposta ser obtida, a terapia de manutenção deve ser continuada na dose ideal para evitar recaída. A duração do tratamento de manutenção e a necessidade de tratamento adicional devem ser revistos periodicamente.

A interrupção abrupta no uso de antidepressivos, incluindo a terapia com UNI IMIPRAX, deve ser evitada por causa de possíveis reações adversas devido à variedade de sintomas de abstinência e possível agravamento do estado psiquiátrico.

Adultos

• Depressão e síndromes depressivas:

Pacientes ambulatoriais: iniciar o tratamento com 25 mg, 1-3 vezes ao dia. Aumentar a posologia diária gradualmente para 150-200 mg. Essa dosagem deverá ser alcançada ao final da primeira semana de tratamento e mantida até que se observe uma melhora clínica evidente. A dose de manutenção, que deverá ser determinada individualmente por meio da redução cautelosa da posologia, usualmente é de 50-100 mg ao dia.

Pacientes hospitalizados: iniciar o tratamento com 25 mg, 3 vezes ao dia. Aumentar a dosagem em 25 mg diárias, até que seja atingida uma dose de 200 mg, e manter essa dose até que a condição do paciente apresente melhora. Em casos graves, a dose poderá ser aumentada para 100 mg, 3 vezes ao dia. Uma vez constatada uma melhora evidente, a dose de manutenção deverá ser determinada de acordo com as exigências individuais de cada paciente (geralmente 100 mg ao dia).

• Pânico:

Iniciar o tratamento com 10 mg ao dia. Dependendo de como o medicamento for tolerado, aumentar a dosagem, até que seja obtida a resposta desejada. A posologia diária varia extremamente de paciente para paciente e situa-se entre 75 e 150 mg. Se necessário, a posologia poderá ser aumentada para 200 mg. É recomendável não descontinuar o tratamento antes de 6 meses. Durante esse período, a dose de manutenção deve ser reduzida lentamente.

• Condições dolorosas crônicas:

A dosagem deverá ser individualizada (25-300 mg ao dia). Em geral, uma posologia diária de 25-75 mg é suficiente.

• Pavor noturno (terror noturno ou do sono):

Iniciar com 50 mg na hora de dormir e aumentar gradualmente até 200 - 300 mg ao deitar.

• Pacientes idosos:

Os pacientes idosos geralmente apresentam uma maior resposta ao cloridrato de imipramina em relação aos pacientes de faixas etárias intermediárias, portanto uma dose inicial mais baixa pode ser utilizada e a dose deve ser aumentada cautelosamente.

Iniciar o tratamento com 10 mg ao dia. Aumentar gradualmente a posologia para 30-50 mg diárias (nível ideal), que deve ser atingido após cerca de 10 dias, e então deve ser mantido até o final do tratamento.

Se necessário, doses superiores às recomendadas podem ser utilizadas com precaução em pacientes idosos. (veja "Precauções e Advertências" e "Farmacocinética")

Crianças e adolescentes

Adolescentes geralmente apresentam uma maior resposta ao cloridrato de imipramina que os pacientes de faixas etárias intermediárias, portanto a dose deve ser aumentada cautelosamente.

• Enurese noturna (apenas em crianças acima de 5 anos de idade em que terapias alternativas não são consideradas apropriadas):

A dosagem diária recomendada é de 1,7 mg/kg. A dosagem diária inicial para a primeira semana em crianças com idade:

- 5-8 anos: 2-3 comprimidos revestidos de 10 mg;
- 9-12 anos: 1-2 comprimidos revestidos de 25 mg;
- acima de 12 anos de idade: 1-3 comprimidos revestidos de 25 mg.

Doses mais elevadas podem ser administradas aos pacientes que não respondem plenamente às doses mais baixas. Os comprimidos revestidos deverão ser administrados em dose única após o jantar, mas no caso de crianças que urinam na cama no início da noite, parte da dose deverá ser antecipada (para 4 horas da tarde). Assim que a resposta desejada for atingida, o tratamento deve ser continuado (por 1-3 meses) e a posologia deve ser gradualmente reduzida para a dosagem de manutenção.

Não existem dados clínicos disponíveis para crianças abaixo de 5 anos de idade.

Insuficiência renal

UNI IMIPRAX pode ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência renal e a função renal deve ser monitorada periodicamente. (veja "Precauções e Advertências" e "Farmacocinética")

Insuficiência hepática

UNI IMIPRAX pode ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência hepática e a função hepática deve ser monitorada periodicamente. (veja "Precauções e Advertências" e "Farmacocinética")

Método de administração

O método de administração oral ou parenteral deve ser adaptado às condições individuais dos pacientes.

UNI IMIPRAX pode ser administrado com ou sem alimento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas são geralmente suaves e transitórias, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou com a redução da dosagem. Elas não estão sempre correlacionadas com os níveis plasmáticos do fármaco ou com a dosagem. Frequentemente, é difícil distinguir certos efeitos adversos de sintomas da depressão, tais como fadiga, distúrbios do sono, agitação, ansiedade, constipação e boca seca.

Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psíquicas graves, a administração de UNI IMIPRAX deverá ser suspensa.

As reações adversas dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização estão listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos do MedDRA. As reações adversas (Tabela 1) são classificadas pela frequência, com as mais frequentes primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1 / 10$); comum ($\geq 1 / 100, < 1 / 10$), incomum ($\geq 1 / 1000, < 1 / 100$), raros ($\geq 1 / 10000, < 1 / 1000$), muito raros ($< 1 / 10000$), incluindo relatos isolados e desconhecidos (experiência pós-comercialização).

Infecções e infestações

Muito raro: Cáries dentárias

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Muito raro: Leucopenia, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico

Muito raro: Reação anafilática

Distúrbios endócrinos

Muito raro: Secreção hormonal antidiurética inapropriada

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Muito comum: Aumento de peso

Comum: Anorexia

Raro: Aumento da glicose sanguínea, redução da glicose sanguínea, diminuição do peso.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: Inquietação, confusão, delírio, alucinações, ansiedade, agitação, mania, hipomania, distúrbio da libido, distúrbio do sono, desorientação.

Raro: Distúrbio psicótico

Muito raro: Agressividade

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito raro: Tremor

Comum: Tontura, dor de cabeça, sonolência, parestesia.

Raro: Convulsão

Muito raro: Mioclonia, distúrbio extrapiramidal, ataxia, distúrbio da fala, eletroencefalograma anormal.

Distúrbios dos olhos

Comum: Visão borrada, distúrbio de acomodação visual, diminuição do lacrimejamento.

Muito raro: Midriase, glaucoma.

Distúrbios do ouvido e labirinto

Muito raro: "Tinnitus"

Distúrbios cardíacos

Muito comum: Taquicardia sinusal, anormalidades no eletrocardiograma (ex.: alterações nas ondas ST e T).

Comum: Arritmias, palpitações, distúrbios de condução (ex.: ampliação do complexo QRS, bloqueio de ramo, alteração PQ).

Muito raro: Parada cardíaca, prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, "torsades de pointes".

Distúrbios vasculares

Muito comum: Rubores, hipotensão ortostática.

Muito raro: Púrpura, petéquias, vasoespasmo, aumento da pressão arterial.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

Muito raro: Alveolite alérgica (com ou sem eosinofilia).

Distúrbios gastrintestinais

Muito comum: Boca seca, constipação.

Comum: Náusea, vômito.

Muito raro: Íleo paralítico, estomatite, distúrbios abdominais, ulceração na língua.

Desconhecido: Disgeusia.

Distúrbios hepáticos

Comum: Teste da função do fígado anormal

Muito raro: Hepatite (com ou sem icterícia).

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Muito comum: Hiperidose

Comum: Dermatite alérgica, *rash*, urticária.

Muito raro: Prurido, reações de fotossensibilidade, alopecia, hiperpigmentação da pele.

Distúrbios renais e urinários
Comum: Distúrbios da micção
Muito raro: Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama
Muito raro: Hipertrofia da mama, galactorreia.
Distúrbios gerais e condições no sítio de administração
Comum: Fadiga
Muito raro: Astenia, edema (local ou generalizado), pirexia, morte súbita.

Fratura óssea

Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade, mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas de superdose com cloridrato de imipramina são similares aos relatados com outros antidepressivos tricíclicos. As anormalidades cardíacas e os distúrbios neurológicos são as principais complicações. A ingestão acidental de qualquer quantidade do medicamento por crianças deve ser tratada como séria e potencialmente fatal.

Sinais e sintomas:

Os sintomas geralmente aparecem dentro de 4 horas após a ingestão e atingem a severidade máxima em 24 horas. Em virtude da absorção retardada (efeito anticolinérgetico aumentado por superdose), da meia-vida longa e do ciclo entero-hepático do fármaco, o paciente poderá estar em risco por até 4-6 dias.

Os seguintes sinais e sintomas poderão ser observados:

Sistema nervoso central: sonolência, entorpecimento, coma, ataxia, inquietação, agitação, reflexos alterados, rigidez muscular e movimentos coreoatetoides, convulsões, síndrome serotoninérgica.

Sistema cardiovascular: hipotensão, taquicardia, arritmia, distúrbios da condução, choque, insuficiência cardíaca e, em casos muito raros, parada cardíaca.

Outros: podem também ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, midríase, sudorese e oligúria ou anúria.

Casos isolados de prolongamento QT, "torsades de pointes" e morte têm sido relatados em superdose.

Tratamento:

Não existe antídoto específico e o tratamento é essencialmente sintomático e de suporte.

Qualquer pessoa suspeita de ter recebido uma superdose de UNI IMIPRAX, especialmente crianças, deve ser hospitalizada e mantida sob rigorosa supervisão por ao menos 72 horas.

Se o paciente estiver totalmente consciente, executar lavagem gástrica ou induzir o vômito o mais rápido possível. Se o paciente estiver com a consciência afetada, proteger as vias aéreas com a colocação de um tubo endotraqueal, antes de se iniciar a lavagem, e não induzir vômito. Essas medidas são recomendadas para até 12 horas, ou mais, após a superdose, já que os efeitos anticolinérgicos do fármaco podem retardar o esvaziamento gástrico. A administração de carvão ativado pode ajudar a reduzir a absorção do fármaco.

Como tem sido relatado que a fisostigmina pode causar bradicardia grave, assístole e ataques, seu uso não é recomendado em casos de superdose com UNI IMIPRAX. Hemodiálise ou diálise peritoneal não são efetivas graças às baixas concentrações plasmáticas de UNI IMIPRAX.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Registro MS – 1.0497.0189

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenicas
CRF-SP: 49136

SAC 0800 11 1559



Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2013	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)