

TOFRANIL® PAMOATO
(pamoato de imipramina)

Novartis Biociências SA

Cápsulas gelatinosas duras

75 mg ou 150 mg

TOFRANIL® PAMOATO

pamoato de imipramina

APRESENTAÇÕES

Cápsulas. Embalagens com 30 cápsulas de 75 ou 150 mg.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Tofranil® Pamoato 75 mg: cada cápsula contém 112,5 mg de pamoato de imipramina equivalente a 75 mg de cloridrato de imipramina.

Tofranil® Pamoato 150 mg: cada cápsula contém 225 mg de pamoato de imipramina equivalente a 150 mg de cloridrato de imipramina.

Excipientes: amido, estearato de magnésio e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

- Todas as formas de depressão, incluindo as formas endógenas, orgânicas e psicogênicas e a depressão associada com distúrbios de personalidade ou de alcoolismo crônico.
- Transtornos do pânico.
- Condições dolorosas crônicas.

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, SSRIs 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 serotoninérgicos.

As conclusões da revisão da literatura são consistentes com o uso contínuo de Tofranil® Pamoato 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, Deliyannides 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. Russell 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 farmacológico: Antidepressivo tricíclico. Inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina (inibidor não seletivo da recaptação de monoamino).

Mecanismos de ação: A imipramina tem muitas propriedades farmacológicas, incluindo-se as propriedades alfa-adrenolítica, anti-histamínica, anticolinérgica e bloqueadora do receptor serotoninérgico (5-HT). Contudo, acredita-se que a principal atividade terapêutica da imipramina seja a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina (NA) e de serotonina (5-HT).

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

Farmacocinética

Absorção

O pamoato 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. 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 a administração oral única de 75 mg de Tofranil® Pamoato, as concentrações plasmáticas médias de 23,0 ng/mL são atingidas em 4 horas.

A biodisponibilidade e Cmáx das cápsulas de Tofranil® Palmoato são menores do que a de comprimidos de Tofranil® 20% e 38% respectivamente. Quando se efetuar a mudança de tratamento com Tofranil® drágeas para tratamento com

Tofranil® Pamoato, ou vice-versa, essa diferença na área sob a curva de concentração plasmática (AUC) deve ser levada em conta.

Distribuição

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

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

Metabolismo

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-hidróxi 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 sangue com uma meia-vida média de 4,0-17,6 horas após doses orais únicas e entre 9,2 e 20,2 horas após doses orais múltiplas.

Aproximadamente 80% do fármaco é excretado através da urina e cerca de 20% nas fezes, principalmente na forma de metabólitos inativos. A hidroxilação é o caminho mais importante para o *clearance* da imipramina e da desipramina. Os metabólitos hidróxidos são excretados pelo N-glucuronidação (UGT1A4). As quantidades de imipramina inalterada e de seu metabólito ativo, a desipramina, excretadas através da urina são de 5% e 6%, respectivamente.

Populações especiais

Efeitos da idade

Em crianças, o *clearance* médio e a meia vida de eliminação não diferem significativamente dos controles de adultos, mas a variabilidade entre pacientes é elevada. Em função do *clearance* (depuração) metabólico reduzido, as concentrações de imipramina são maiores em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens.

Insuficiência renal

Em pacientes portadores de distúrbios renais graves, não ocorrem alterações na cinética de 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 e 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 Tofranil® 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 a conclusão de que a administração oral 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 à imipramina ou aos componentes da formulação ou sensibilidade cruzada a antidepressivos tricíclicos do grupo dos dibenzazepínicos.

Tofranil® Pamoato não pode ser administrado em combinação ou no intervalo de 14 dias antes ou após o 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

As cápsulas de Tofranil® Pamoato não devem ser utilizadas em crianças e adolescentes por ter seu potencial de superdose aguda aumentado, em decorrência da alta potência unitária por cápsula.

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 suicida 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 Tofranil® Pamoato 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 Tofranil® Pamoato devem corresponder à menor quantidade de cápsulas 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 distúrbio de pânico apresentam intensificação dos sintomas de ansiedade no início do tratamento com antidepressivos tricíclicos (veja “Posologia”). 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 e maníacos durante a fase depressiva, em pacientes com distúrbio afetivo cíclico em tratamento com um antidepressivo tricíclico. Em tais casos pode ser necessário reduzir-se a dose de Tofranil® Pamoato ou retirá-lo e administrar um agente antipsicótico. Após diminuição de tais episódios, a terapia com Tofranil® drágeas pode ser retomada, se necessário, 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 descontinuação do tratamento.

Distúrbios cardíacos e vasculares

Deve ser administrado com especial cuidado a pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente os portadores de insuficiência cardiovascular, distúrbios de condução (ex.: bloqueio atrioventricular graus I a III) ou arritmias. A monitoração da função cardíaca e o 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 Tofranil® os quais têm ocorrido primariamente junto com a superdose, mas também em poucos relatos de comedicação a qual por si só pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ex: tioridazina).

Antes de se iniciar o tratamento com Tofranil® Pamoato, é aconselhável verificar a pressão arterial, uma vez que pacientes com hipotensão postural ou circulação lábil poderão sofrer queda na pressão arterial.

Síndrome serotoninérgica

Devido ao risco de toxicidade serotoninérgica, é aconselhável aderir a 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, *delírio* 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, Tofranil® Pamoato 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 de fármacos com propriedades anticonvulsivas (ex.: benzodiazepínicos). Parece que a ocorrência de crises convulsivas é dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada de Tofranil® Pamoato não deve ser excedida.

Como ocorre com outros antidepressivos tricíclicos, Tofranil® Pamoato somente poderá ser administrado com terapia eletroconvulsiva sob cuidadosa supervisão.

Efeitos anticolinérgicos

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

O lacrimejamento reduzido e o acúmulo de secreções mucoides, decorrentes das propriedades anticolinérgicas dos antidepressivos tricíclicos, podem causar danos ao epitélio da córnea em pacientes com lentes de contato.

Populações com tratamento específico

Deve-se ter cuidado ao administrar-se antidepressivos tricíclicos a pacientes com doença hepática ou renal grave e 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 tireoidianos, pela possibilidade de toxicidade cardíaca.

Em pacientes com doenças hepáticas é recomendada a monitoração periódica dos níveis das enzimas hepáticas.

Recomenda-se cuidado em pacientes com constipação crônica. 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 os 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 uso de imipramina, é recomendada a contagem periódica de células sanguíneas e a monitoração 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 Tofranil® Pamoato (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 os riscos da descontinuação do Tofranil® Pamoato dentro do item “Reações adversas”).

Dirigir veículos e/ou operar máquinas

Pacientes sob tratamento com Tofranil® Pamoato devem ser alertados sobre a possível ocorrência de visão embaçada, tonturas, outros sintomas do sistema nervoso e transtornos psiquiátricos associados (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 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.

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 Tofranil® Pamoato 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 se evitar a ocorrência desses sintomas, o tratamento com Tofranil® Pamoato 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 passam para o leite materno em pequenas quantidades, o tratamento com Tofranil® Pamoato deverá ser gradualmente descontinuado, ou a mãe orientada a suspender a amamentação.

Populações especiais

Pacientes idosos: Tofranil® deve ser administrado com precaução em pacientes idosos, pois tais pacientes são particularmente suscetíveis aos efeitos adversos anticolinérgicos (por exemplo, delírio, íleo paralítico), neurológicos, psiquiátricos e cardiovasculares (por exemplo, hipotensão ortostática) efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos. 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, de preferência na hora de dormir para esses pacientes (veja “Posologia”) e monitorização da função cardíaca e ECG é indicada.

Insuficiência hepática: Uma vez que os antidepressivos tricíclicos são metabolizados no fígado, os mesmos devem ser usados com precaução em pacientes com insuficiência hepática e monitorização periódica da função hepática é recomendada. (veja “Posologia”)

Insuficiência renal: Tofranil® deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal devido ao possível acúmulo da droga. Portanto, a monitorização da função renal é recomendada. (veja “Posologia”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações resultando em contraindicação

• **Inibidores da MAO:** não administrar Tofranil® Pamoato por ao menos 2 semanas após interrupção de tratamento com inibidores da MAO (há risco de sintomas graves, tais como crise hipertensiva, hiperpirexia e aqueles consistentes com a síndrome serotoninérgica, 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 Tofranil® Pamoato. Em ambos os casos, o tratamento com Tofranil® Pamoato ou com inibidor da MAO deverá ser inicialmente administrado em pequenas doses, sendo gradualmente aumentado, e seus efeitos monitorados (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 o período de washout (intervalo) de duas semanas 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 de serotonina (ISRS):** ISRS como a fluoxetina, paroxetina, sertralina ou citalopram são potentes inibidores da CYP2D6. A fluoxetina é um potente inibidor da CYP1A2 e um inibidor moderado da CYP2D6. Assim, a coadministração de ISRS e Tofranil® pode resultar em exposição e acúmulo aumentados de imipramina e desipramina. Ajustes de dose de Tofranil® 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 serotonérgicos:** a coadmninistração 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).

Drogas que prolongam o intervalo QT

Prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* podem ocorrer com a coadministração de imipramina, com medicamentos que têm o potencial para prolongar o intervalo QT (por exemplo: tioridazina, cisaprida, trimoxazole) (veja “Advertências e Precauções”).

Interações a serem consideradas

Interações que resultam em aumento do efeito de Tofranil®

- **Antipsicóticos:** a coadministração pode resultar em aumento da concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos, uma redução no limiar de convulsão e crises convulsivas. A combinação com tioridazina pode produzir arritmias cardíacas graves.
- **Antifúngicos orais, terbinafina:** a coadministração de Tofranil® com terbinafina, um potente inibidor da CYP2D6, pode resultar em acúmulo e exposição aumentados de imipramina e desipramina. Portanto, ajustes de dose de Tofranil® podem ser necessários quando coadministrado com terbinafina.
- **Cimetidina, metilfenidato:** esses fármacos podem aumentar a concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos; portanto, a dosagem do agente tricíclico deverá ser reduzida. A coadministração com histamina 2 (H2), antagonista do receptor, e cimetidina (inibidor de diversas enzimas P450, incluindo a CYP2D6 e CYP3A4), pode aumentar as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos. A dose 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 Tofranil® e ainda ao mesmo tempo causar a sua toxicidade. Contraceptivos orais podem inibir o metabolismo da imipramina e aumentar sua concentração plasmática.

Interações que resultam na diminuição do efeito de Tofranil®

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 antiepiléticos (ex.: barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, nicotina), podem acelerar o metabolismo e diminuir a concentração plasmática da imipramina, resultando em eficácia reduzida. Os níveis plasmáticos da fenitoína e da carbamazepina podem aumentar, com os efeitos adversos correspondentes. Pode ser necessário ajustar-se a dose desses fármacos.

Interações que afetam outras drogas

- **Bloqueadores adrenérgicos neuronais:** Tofranil® Pamoato pode diminuir ou anular o efeito anti-hipertensivo da guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfa-metildopa. Os pacientes que necessitem de comedicação para

hipertensão deverão, portanto, ser tratados com anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente (ex.: diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores).

- **Anticoagulantes:** antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de fármacos cumarínicos pela inibição de seu metabolismo hepático. A monitoração cuidadosa da protrombina plasmática é, portanto, recomendada.
- **Fármacos simpatomiméticos:** Tofranil® Pamoato pode potencializar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ex.: anestésicos locais).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da 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.

Tofranil® 75 mg:

Características físicas: cápsula de cor vermelho coral opaco.

Tofranil® 150 mg:

Características físicas: cápsula de cor vermelho coral opaco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

Tofranil® Pamoato deve ser usado somente se houver necessidade de doses diárias de 75 mg ou mais.

A posologia e o modo de administração (oral ou parenteral) devem ser determinados individualmente e adaptados de acordo com a condição clínica de cada paciente.

Tofranil® pode ser administrado com ou sem alimento.

O objetivo deve ser o de atingir um ótimo efeito, mantendo-se as doses as mais baixas possíveis, sendo a posologia aumentada com cautela. Estes últimos, em geral, apresentam uma resposta mais acentuada a Tofranil® drágeas do que os pacientes de idade intermediária. Portanto, recomenda-se que o tratamento se inicie com Tofranil® drágeas de 10 ou 25 mg.

Doses de Tofranil® Pamoato superiores a 75 mg/dia podem ser dadas, uma vez por dia, após a determinação da dose ideal. A dose diária pode ser administrada ao deitar. Em alguns pacientes pode ser necessário administrar-se Tofranil® em doses divididas.

Após a resposta ter sido obtida, a terapia de manutenção deve ser continuada na dose ideal para evitar a recaída. A duração do tratamento de manutenção e a necessidade de tratamento adicional deverão ser revistas periodicamente. A interrupção abrupta de antidepressivos deve ser evitada, incluindo a terapia com Tofranil® Pamoato devido a possíveis reações adversas devido à variedade de sintomas de abstinência e possível agravamento do estado psiquiátrico.

• Depressão e síndromes depressivas:

Pacientes ambulatoriais: iniciar o tratamento com Tofranil® drágeas de 25 mg, 1-3 vezes ao dia (veja informação técnica para essa apresentação). Aumentar a dosagem diária gradualmente para 150-225 mg. A dose de manutenção, que deverá ser determinada individualmente por meio da redução cautelosa da dosagem, usualmente é de 100 mg ao dia ou menos. Se a dose diária necessária for de 75 mg ou mais, podem ser utilizadas as cápsulas de Tofranil® Pamoato.

Pacientes hospitalizados: iniciar o tratamento com cápsulas de Tofranil® Pamoato 75 mg uma vez ao dia. Aumentar a dosagem gradativamente até que seja atingida uma dose de 225 mg, e manter essa dose até que a condição do paciente apresente melhora. Em casos graves, a dose poderá ser aumentada para 300 mg 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 100-150 mg ao dia). Quando forem necessárias doses menores ou um ajuste de dosagem mais gradual, podem ser utilizadas as drágeas de Tofranil®.

• Transtorno do pânico:

Iniciar o tratamento com 1 drágea de Tofranil® 10 mg ao dia. Dependendo de como o medicamento for tolerado, aumentar a dosagem até que seja obtida a resposta desejada. A dosagem diária varia extremamente de paciente para

paciente e situa-se entre 75 e 150 mg. Se necessário, a dosagem poderá ser aumentada para 225 mg. É recomendável não descontinuar o tratamento antes de 6 meses. Durante esse período, a dose de manutenção deve ser reduzida lentamente. Se a dose diária necessária for de 75 mg ou mais, podem ser utilizadas as cápsulas de Tofranil® Pamato.

- **Condições dolorosas crônicas:**

A dosagem deverá ser individualizada (25-300 mg ao dia). Em geral, uma posologia diária de 25-75 mg é suficiente. Se a dose diária necessária for de 75 mg ou mais, podem ser utilizadas as cápsulas de Tofranil® Pamoato.

Pacientes idosos:

Os pacientes idosos geralmente apresentam uma maior resposta a Tofranil® que os pacientes de faixas etárias intermediárias, portanto uma dose inicial mais baixa deve ser utilizada e a dose deve ser aumentada cautelosamente. Iniciar o tratamento com 10 mg de Tofranil® 10 mg ao dia. Aumentar gradualmente a dosagem para 30-50 mg diários (nível ideal), que deve ser atingido após cerca de 10 dias. A dose diária ideal deve ser mantida até o final do tratamento. Normalmente, não é necessário administrar-se mais do que 75 mg ao dia para esses pacientes. Se a dose diária necessária for de 75 mg, podem ser utilizadas as cápsulas de Tofranil® Pamoato. Se necessário, doses superiores às recomendadas devem ser utilizadas com precaução em pacientes idosos (veja “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”).

Criancas e adolescentes:

Tofranil® Pamoato não deve ser administrado em crianças e adolescentes por ter seu potencial de superdose aguda aumentado, em decorrência da alta potência unitária por cápsula.

Insuficiência renal:

Tofranil® deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal e a função renal deve ser monitorada periodicamente (veja “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”).

Insuficiência hepática:

Tofanril® deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência hepática e a função hepática deve ser monitorada periodicamente (veja “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REACÕES ADVERSAS

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-se 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 Tofranil® Pamoato deverá ser suspensa.

As reacções adversas a seguir podem ocorrer com o cloridrato de imipramina ou com o pamoato de imipramina.

As reações adversas a seguir podem ocorrer com o clorarato de imipramina ou com o paroxato de imipramina. 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:	Secrecção hormonal antidiurética inapropriada

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Muito comum:	Aumento de peso
Comum:	Anorexia
Muito 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 comum:	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:	" <i>Tinnitus</i> "
-------------	---------------------

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, petequias, vasoespasmo, aumento da pressão arterial.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínico

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 hepatobiliares

Comum: Teste da função do fígado anormal.

Muito raro: Hepatite (com ou sem icterícia).

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Muito comum: Hiperidrose

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 generalizada), 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 Tofranil® Pamoato são similares aos relatados com outros antidepressivos tricíclicos. Anormalidades cardíacas e 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 anticolinérgico aumentado pela superdose), meia-vida longa e 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 Tofranil® Pamoato, 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 crises convulsivas, seu uso não é recomendado em casos de superdose com Tofranil®. Hemodiálise ou diálise peritoneal não são efetivas, pelas baixas concentrações plasmáticas de Tofranil®.

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

MS - 1.0068.0088

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90.
São Paulo – SP.
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira.

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Venda sob prescrição médica.

Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014



CDS 19.04.11
2011-PSB/GLC-0371-s
VPS4

Histórico de Alteração da Bula do Profissional

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
10/04/2013	0272156132	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS2	<ul style="list-style-type: none"> - 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30 - 75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30
09/04/2014	0267163148	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS3	<ul style="list-style-type: none"> - 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30 - 75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30
19/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1035391/14-7	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS4	<ul style="list-style-type: none"> - 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30 - 75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30