

TOFRANIL

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Drágeas

10 mg e 25 mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAUDE

TOFRANIL®

Cloridrato de Imipramina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Forma farmacêutica e apresentações

Drágeas. Embalagens com 20 drágeas de 10 mg ou embalagens com 20 drágeas de 25 mg.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

Composição

Cada drágea contém 10 ou 25 mg de cloridrato de imipramina.

Excipientes: lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, ácido esteárico, glicerol, estearato de magnésio, sacarose, dióxido de titânio, povidona, macrogol, celulose microcristalina, copovidona, hipromelose, óxido de ferro vermelho e palmitato de cetila.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAUDE

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;
- Transtorno do pânico;
- Condições dolorosas crônicas;

Crianças e adolescentes:

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

Não existem dados clínicos disponíveis para o uso de **Tofranil®** 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 **Tofranil®** no tratamento de todas as formas de depressão, incluindo formas endógenas, orgânicas, psicogênicas e depressão associada com distúrbio de personalidade ou com alcoolismo crônico, pânico e condições dolorosas crônicas. Portanto, o uso de **Tofranil®** em crianças e adolescentes (0-17 anos de idade) não é recomendado para essas indicações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da imipramina no alívio da depressão está bem estabelecida; também tem se revelado útil em uma série de outros transtornos psiquiátricos ⁽¹⁾. 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, têm cerca de 90% de chance de alcançar um estado de remissão ⁽³⁾.

Estudos clínicos randomizados, duplo-cego para o tratamento da depressão maior demonstraram a eficácia da imipramina comparável a outros antidepressivos (outros ATCs, ISRSs e outras classes de antidepressivos), em doses de, pelo menos, 100 mg ⁽⁴⁻¹⁵⁾. Quando as doses terapêuticas foram utilizadas, os ATCs e os ISRSs tiveram uma taxa de resposta semelhante (cerca de 70%) e um atraso semelhante para o início de seus efeitos antidepressivos (2 ou mais semanas) ^(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 50mg/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).

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

A eficácia dos comprimidos de imipramina na prevenção de recaídas em pacientes deprimidos responsivos à eletroconvulsoterapia (ECT), 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, levando os autores a concluir que estes pacientes podem se beneficiar do efeito profilático da mesma classe de medicamentos durante a terapia de manutenção após a resposta à ECT. Por último, um estudo duplo-cego controlado e outro estudo randomizado aberto abordaram a questão da diferença de gênero na resposta ao tratamento com sertralina e imipramina. Homens e mulheres com depressão crônica demonstraram responsividade e tolerabilidade diferente aos ISRSs e aos antidepressivos tricíclicos. Ambos os ensaios clínicos tornaram evidente que as mulheres são mais propensas a responder à sertralina (72,2% vs 52,1%, com imipramina), enquanto os homens responderam similarmente à sertralina e à imipramina. Os hormônios sexuais femininos podem aumentar a resposta ao ISRS ou inibir a resposta a antidepressivos tricíclicos. O ciclo normal de ovulação e a liberação de estrogênio podem ter uma interação farmacodinâmica clinicamente relevante com os antidepressivos serotoninérgicos.

Em 2000, Barlow e colaboradores realizaram estudo clínico a fim de avaliar se o medicamento e as terapias psicossociais para o transtorno do pânico (TP) são, separadamente, mais eficazes do que o placebo, se um tratamento é mais eficaz do que o outro, e se a terapia cognitiva combinada (TCC) (ambos os tratamentos) é mais eficaz do que a terapia sozinha. Tanto o grupo tratado com imipramina quanto o tratado com TCC foram significativamente superiores ao placebo na fase aguda de tratamento, conforme acessado pela Escala de Gravidade de Transtorno do Pânico (EGTP) [taxas de resposta para a análise de “intenção de tratar” (ITT), 45,8%, 48,7%, e 21,7%]. Após 6 meses de manutenção, imipramina e TCC foram significativamente mais eficientes do que o placebo em duas escalas – EGTP (taxas de repostas, 37,8%, 39,5%, e 13,0%, respectivamente) e Impressão Clínica Global (ICG) (37,8%, 42,1%, e 13,0%, respectivamente). Entre os que responderam ao tratamento, a imipramina produziu uma resposta de maior qualidade. A taxa de resposta aguda para o tratamento combinado foi de 60,3% para EGTP e de 64,1% para ICG. A taxa de reposta da manutenção de 6 meses foi 57,1% para a EGTP ($P=0,04$ vs. TCC sozinha e $P=0,03$ vs. imipramina sozinha) e 56,3% para a ICG ($P=0,03$ vs. imipramina sozinha), mas não foi significativamente melhor do que TCC com placebo, em ambas análises. Seis meses após descontinuação do tratamento, na análise ITT, as taxas de respostas de ICG foram de 41,0% para TCC mais placebo, 31,9% para TCC sozinha, 19,7% para imipramina sozinha, 13% para placebo, e 26,3% para TCC combinado com imipramina. Com estes resultados, os autores concluíram que a combinação entre imipramina e

TCC parece conferir vantagem aguda limitada, mas uma vantagem mais substancial até o fim da manutenção ⁽¹⁶⁾.

Em 1998, Mavissakalian avaliou a eficácia do tratamento sistemático com 2,25 mg/kg/dia de imipramina em uma amostra homogênea de pacientes com transtorno de pânico com agorafobia. No total, 53% dos pacientes tiveram uma resposta significativa e estável. Foram avaliados diversos parâmetros clínicos neste estudo e a maioria deles revelou que uma melhora substancial continuou para além da oitava semana de tratamento. O êxito do tratamento foi acompanhado de melhora significativa na sensibilidade de ansiedade, humor disfórico e bem-estar funcional ⁽¹⁷⁾.

Em 2003, Mavissakalian realizou outro estudo com o intuito de comparar o perfil de reações adversas dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (sertralina) e os antidepressivos tricíclicos (imipramina). Os resultados sugerem que as diferenças nas reações adversas entre imipramina e sertralina são transitórios e que, com exceção de taquicardia associada à imipramina, as reações adversas não sobrecarregam indevidamente os pacientes ao final de 6 meses de cada um dos tratamentos. Mais timidamente, os resultados também sugerem uma melhora mais rápida com imipramina do que com a sertralina ⁽¹⁸⁾.

Em 2009 foi elaborado um Guia Prático para Tratamento de Pacientes com Transtorno do Pânico desenvolvido por psiquiatras que estão em atividade clínica. O Guia recomenda o uso da imipramina no Transtorno do Pânico ⁽¹⁹⁾.

Em revisão realizada em 2007, publicada pela *The Cochrane Collaboration*, determinou a eficácia analgésica e segurança de medicamentos antidepressivos na dor neuropática. Esta revisão foi feita através da avaliação de ensaios clínicos randomizados com antidepressivos em dor neuropática identificados em diversos bancos de dados. Nesta atualização, sessenta e um ensaios de 20 antidepressivos foram considerados elegíveis (3.293 participantes) para a inclusão [incluindo 11 estudos adicionais (778 participantes)]. Os antidepressivos tricíclicos (ATC) foram considerados eficazes pelos autores ⁽²⁰⁾.

O Guia publicado pela Federação Europeia de Sociedades Neurológicas, em 2010, atualizou as evidências existentes acerca do tratamento farmacológico da dor neuropática desde 2005. Estudos foram identificados usando o Cochrane Database e o Medline. Os resultados mostraram que a eficácia dos antidepressivos tricíclicos é estabelecida em polineuropatia dolorosa, neuralgia pós-herpética e algumas condições de dor neuropática central ⁽²¹⁾.

Em 1968, foi publicado por Kardash e colaboradores o resultado de um estudo clínico com objetivo de determinar a eficácia de imipramina em enurese primária em crianças. Os participantes foram divididos em quatro grupos: Grupo 1 - Placebo oito semanas (11 pacientes); Grupo 2 - Placebo quatro semanas e, depois, imipramina quatro semanas (11 pacientes); Grupo

3 - imipramina quatro semanas e, depois, placebo quatro semanas (11 pacientes) e; Grupo 4 - imipramina oito semanas (12 pacientes). Na comparação entre o grupo tratado e não tratado, houve diferença significativa no número de episódios de enurese, onde a média do número de noites secas por semana, durante 4 semanas, foi de 4,87 no grupo não tratado e 2,71 no grupo tratado com imipramina. De 43 crianças que foram acompanhadas, 20 (46,5%) usando medicação ficaram completamente secas por um período de oito semanas e 13 (30,2%) destas foram consideradas curadas ⁽²²⁾.

Fritz e colaboradores realizaram este estudo a fim de determinar a relação entre o nível da droga sérica e a eficácia do tratamento em crianças enuréticas tratadas com imipramina. Como resultado, eles encontraram que a segura média aumentou de 27,8% no grupo placebo para 73%, com 2,5 mg/kg de imipramina. Ficou, então, confirmada a eficácia da imipramina sobre o placebo na redução da frequência de enurese noturna em crianças. A eficácia foi moderadamente, mas significativamente relacionada com o aumento da dose ⁽²³⁾.

Monda e Douglas realizaram, em 1995, um estudo prospectivo para avaliar as três modalidades mais comuns utilizadas no tratamento de enurese noturna: imipramina, acetato de desmopressina e sistemas de alarme de enurese. Entre 1987 e 1994, foram avaliados 345 pacientes com enurese noturna primária monossintomática. A terapia com imipramina foi iniciada com uma dose de 1 mg/kg. Se depois de 2 semanas o paciente permanecesse incontinente, aumentava-se a dosagem para 1,5 mg/kg. Neste estudo, 36% dos doentes tratados com imipramina se tornaram seco enquanto sob medicação, documentando a eficácia da imipramina quando comparado ao grupo apenas de observação (controle) ($p < 0,01$) ⁽²⁴⁾.

Um estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado foi realizado com a finalidade de comparar a imipramina, a mianserina e placebo, para identificar um medicamento alternativo eficaz e elucidar a ação da imipramina em crianças com enurese. Oitenta crianças (65 meninos e 15 meninas) com idade entre 5-13 anos foram estudadas. Durante o tratamento, a imipramina foi superior ao placebo e mianserina ($p < 0,001$) em alcançar noites secas e reduzir contagens de eventos de enurese. Ela levou a uma melhoria definitiva em 72% das crianças. A mianserina produz um efeito benéfico leve que não foi superior ao placebo. Houve uma melhoria significativa no número de noites secas durante o tratamento com imipramina comparado com mianserina e com placebo ($p < 0,001$), mas não houve diferença significativa entre os resultados de mianserina e placebo ($p = 0,92$) ⁽²⁵⁾.

Nevéus e colaboradores realizaram um estudo que visava avaliar a eficácia da imipramina e da tolteridina em crianças enuréticas resistentes ao tratamento com alarme e com desmopressina. Para isto, 27 crianças enuréticas resistentes receberam ou placebo, ou tolterodina 1-2 mg ou imipramina 25-50 mg ao deitar, durante 5 semanas de maneira randomizada, duplo-cego e

cruzada. O número de noites molhadas durante as últimas 2 semanas de cada período de tratamento foi comparado. Para avaliar os efeitos de medicamentos em função da bexiga, um novo gráfico de frequência-volume foi completado durante cada período. Somente a imipramina apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo ($p = 0,001$), e também foi superior ao grupo tratado com tolterodina ($p = 0,006$) ⁽²⁶⁾.

As conclusões de revisão da literatura são consistentes com o uso contínuo de **Tofranil®** para o tratamento da depressão, transtorno do pânico e condições dolorosas crônicas (para adultos) e enurese noturna (pediátrico).

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 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 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, Gelenberg AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:233-29.
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, Vonkonff 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. Birkenhager 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, Ferry G, Tournoux A. A randomised, double-blind comparison of minicpran 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.
16. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW; Cognitive-Behavioral Therapy, Imipramine, or Their Combination for Panic Disorder - A Randomized Controlled Trial; *JAMA*; May; 283(19); 2000; 2529-2450
17. Mavissakalian MR, Perel JM, Talbott-Green M, Sloan C; Gauging the effectiveness of extended imipramine treatment for panic disorder with agoraphobia; *Biol Psychiatry*; Jun; 43(11); 1998; 848-854
18. Mavissakalian MR; Imipramine vs. Sertraline in Panic Disorder: 24-Week Treatment Completers; *Annals of Clinical Psychiatry*; Vol. 25(3/4); Sept/Dec; 2003; 171-180
19. Stein MB, Goin MK, Pollack MH, et al.; Practice Guideline for the treatment of patients with panic disorder: Second edition. *Am J Psychiatry*; 2009; 166 (2):1
20. Saarto, T., Wiffen, P.J.; Antidepressants for neuropathic pain (Review); *Cochrane Collaboration*; A Cochrane Review. *Cochrane Library*, John Wiley & Sons, Ltd; (3); 2009
21. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies; EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision; *Eur J Neurol.*; Sep;17(9); 2010; 1113-e88
22. Kardash S, Hillman ES, Werry J. Efficacy of imipramine in childhood enuresis: a double-blind control study with placebo. *Can Med Assoc J.* 1968 Aug 10; 99(6):263-6.
23. Fritz GK, Rockney RM, Yeung AS. Plasma levels and efficacy of imipramine treatment for enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1994 Jan;33(1):60-4.

24. Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed-wetting alarm systems. *J Urol*. 1995 Aug;154(2 Pt 2):745-8.
25. Smellie JM, McGrigor VS, Meadow SR, Rose SJ, Douglas MF. Nocturnal enuresis: a placebo controlled trial of two antidepressant drugs. *Arch Dis Child*. 1996 Jul;75(1):62-6.
26. Nevéus T, Tullus K. Tolterodine and imipramine in refractory enuresis; a placebo-controlled crossover study. *Pediatr Nephrol*. 2008 Feb;23(2):263-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: Antidepressivo tricíclico. Inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina e, com potência significativamente menor, bloqueador da recaptação de dopamina (inibidor não seletivo da recaptação 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 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 serotonina (5-HT). Imipramina é chamada de bloqueador “misto” de recaptação, isto é, ela inibe a recaptação 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 gastrointestinal, atingindo concentração plasmática máxima média ($C_{\text{máx}}$) de 34-137 ng/ml após a administração de uma dose, dentro de 1,75-5 horas. A ingestão de alimentos não afeta a absorção e 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 do equilíbrio) de imipramina e de desipramina foram de 33-85 ng/mL e 43-109 ng/ml, respectivamente.

Distribuição

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

O volume aparente de distribuição da imipramina e desipramina é 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. Imipramina e desipramina sofrem hidroxilação catalisada pela CYP2D6 para formar 2-hidroxi-imipramina e 2-hidroxidesipramina. CYP2D6 exibe polimorfismo genético e a exposição de imipramina é duas vezes maior em metabolizadores extensos em relação aos metabolizadores pobres.

Eliminação

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

Aproximadamente 80% do fármaco é excretado 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 difere 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. Na 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 (camundongos, rato, coelho e macaco) levaram à conclusão de que a administração oral de **Tofranil®** 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 a qualquer outro componente da formulação ou sensibilidade cruzada a antidepressivos tricíclicos de grupo dos dibenzazepínicos.

Tofranil® 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.

O uso de **Tofranil®** é contraindicado no período agudo de recuperação de infarto agudo do miocárdio.

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 psiquiátricos.

Todos os pacientes em tratamento com **Tofranil®** 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 houver alterações graves no quadro clínico, de início repentino, ou ainda, se não fizerem parte dos sintomas apresentados pelo paciente (veja também “Descontinuação do tratamento” nesta seção - “Advertências e Precauções”).

Famíliares 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®** devem corresponder à menor quantidade de drágeas, 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 do 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 hipomaniacos 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 **Tofranil®** ou descontinua-lo e

administrar um agente antipsicótico. Após a diminuição de tais episódios, pode ser retomada, se necessário, a terapia com **Tofranil®** 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

Tofranil® deve ser administrado 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 com doses terapêuticas de **Tofranil®**, os quais tem 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®**, 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 com hiperpirexia, agitação, mioclonias, convulsão, *delirium* e coma podem 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 convulsões, portanto, **Tofranil®** 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 **Tofranil®** não deve ser excedida.

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

Efeitos anticolinérgicos

Por suas propriedades anticolinérgicas, **Tofranil®** 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 mucoides 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 tireoidianos, 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 (leucócitos)

Embora alterações na contagem de leucócitos com o uso de **Tofranil®** tenham sido relatadas apenas em casos isolados, é recomendada a contagem periódica de células sanguíneas e monitorização dos 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 anestesta deve ser avisado de que o paciente está fazendo uso de **Tofranil®** (veja “Interações medicamentosas”).

Descontinuação do tratamento

A retirada abrupta da medicação deve ser evitada pelas possíveis reações adversas. Caso seja decidido descontinuar o tratamento, as doses de **Tofranil®** devem ser gradualmente reduzidas até a retirada total, 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 **Tofranil®** 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 e/ou 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.

População especial

Pacientes idosos: **Tofranil®** 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 cardiovasculares (por exemplo, hipotensão ortostática). Sua capacidade de metabolizar e eliminar fármacos podem estar reduzidas, levando a um risco de elevadas concentrações plasmáticas em doses terapêuticas (veja “Farmacocinética”). Por isso, devem ser administradas doses baixas nestes doentes, preferencialmente na hora de dormir, (veja “Posologia e administração em populações especiais”) e monitorização da função cardíaca e do 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: **Tofranil®** deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal devido à possível acumulação do fármaco. Portanto, a monitorização da

função renal é recomendada. (veja “Posologia e Administração em populações especiais” 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 sobre o feto (distúrbios no desenvolvimento), o tratamento com **Tofranil®** 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 **Tofranil®** 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, a desipramina, são excretados através do leite materno em pequenas quantidades, o tratamento com **Tofranil®** deverá ser gradualmente descontinuado ou a mãe orientada a suspender a amamentação.

Atenção diabéticos: Contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações resultando em contraindicação

Inibidores da MAO: Não administrar **Tofranil®** 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 serotoninérgica, 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 **Tofranil®**. Em ambos os casos o tratamento com **Tofranil®** ou com um 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 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 **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 de CYP2D6 não devem ser administrados em combinação com antidepressivos tricíclicos.

Agentes serotoninérgicos: a comedicação pode levar a efeitos cumulativos no sistema serotoninérgico. A síndrome serotoninérgica pode ocorrer possivelmente quando a imipramina é administrada com comedicações como ISRSs, ISRN, 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 Tofranil®:

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

Antifúngicos orais, terbinafina: a coadministração de **Tofranil®** com terbinafina, um potente inibidor de 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: o metilfenidato pode aumentar a concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos. A coadministração com antagonistas dos receptores H₂ da histamina, 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

O verapamil e o 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, induzir a toxicidade de **Tofranil®**. 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 para reduzir 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) 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 neuronais: Tofranil® pode diminuir ou anular o efeito anti-hipertensivo da guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfa-metildopa. Os pacientes que necessitam de comedicação para hipertensão deverão, portanto, ser tratados com anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente (ex.: diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores).

Fármacos simpatomiméticos: Tofranil® pode potencializar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ex: anestésicos locais).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 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® 10mg:

Características físicas: drágea castanho-avermelhada e forma triangular.

Tofranil® 25mg:

Características físicas: drágea castanho-avermelhada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA

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 do uso de antidepressivos, incluindo a terapia com **Tofranil®**, 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 até 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 diários, até que seja atingida a dose de 200 mg; 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).

A dose máxima diária não deve ultrapassar 200 mg para adultos não internados e 300 mg para adultos internados.

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.

A dose máxima diária não deve ultrapassar 200 mg.

Condições dolorosas crônicas:

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

A dose máxima diária não deve ultrapassar 300 mg.

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 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 diários (nível ideal), que deve ser atingida após cerca de 10 dias, e então mantida até o final do tratamento.

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

A dose máxima diária não deve ultrapassar 50 mg. Se necessário, doses superiores às recomendadas devem ser usadas com precaução em pacientes idosos.

Enurese noturna (apenas em crianças 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 drágeas de 10 mg;
- 9-12 anos: 1-2 drágeas de 25 mg;
- Acima de 12 anos de idade: 1-3 drágeas de 25 mg.

Doses mais elevadas podem ser administradas aos pacientes que não respondem plenamente às doses mais baixas. As drágeas deverão ser administradas 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.

A dose máxima não deve exceder 30 mg para pacientes com idade entre 5-8 anos, 50 mg para pacientes com idade entre 9-12 anos e 80 mg para pacientes acima de 12 anos

Crianças e adolescentes

Adolescentes geralmente apresentam uma maior resposta a **Tofranil®** que os pacientes de faixa etária intermediária, portanto a dose deve ser aumentada cautelosamente.

Insuficiência renal

Tofranil® pode ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência renal, devendo a função renal ser monitorada periodicamente. (veja “Precauções e Advertências” e “Farmacocinética”)

Insuficiência hepática

Tofranil® pode ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência hepática, devendo a função hepática ser monitorada periodicamente. (veja “Precauções e Advertências” e “Farmacocinética”).

Método de administração

O método de administração é oral; deve ser adaptado às condições individuais dos pacientes.

Tofranil® pode ser administrado com ou sem alimento.

Este medicamento não deve ser partido 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 **Tofranil®** deverá ser suspensa.

As reações adversas dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização estão listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos em MEDDRA. As reações adversas (Tabela 1) são listadas seguindo a ordem de frequência: as mais frequentes, em primeiro lugar, de acordo com a seguinte convenção: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$, $<1/10$), incomuns ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), muito raras ($<1/10000$), incluindo relatos isolados e desconhecidos (experiência pós-comercialização).

Infecções infestações:	
Muito raras:	Cáries dentárias
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:	
Muito raros:	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
Raros:	Aumento da glicose sanguínea, redução da glicose sanguínea, diminuição do peso.
Distúrbios psiquiátricos:	
Comuns:	Inquietação, confusão, delírio, alucinações, ansiedade, agitação, mania, hipomania, distúrbios da libido, distúrbios do sono, desorientação.
Raros:	Distúrbio psicótico
Muito raro:	Agressividade
Distúrbios do sistema nervoso:	
Muito comum:	Tremor
Comum:	Tontura, dor de cabeça, sonolência, parestesia.
Raro:	Convulsão
Muito raros:	Mioclonia, distúrbio extrapiramidal, ataxia, distúrbio de fala, eletroencefalograma anormal.
Distúrbios oculares:	
Comuns:	Visão borrada, distúrbio de acomodação visual, diminuição do lacrimejamento.
Muito raro:	Midríase, glaucoma
Distúrbios do ouvido e labirinto:	
Muito raro:	“Tinnitus”
Distúrbios cardíacos:	
Muito comuns:	Taquicardia sinusal, anormalidades no eletrocardiograma (ex: alterações nas ondas ST e T).
Comuns:	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 comuns:	Rubores, hipotensão ortostática.
Muito raro:	Púrpura, petéquias, vasoespasmo, aumento da pressão arterial.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos:	
Muito raras:	Alveolite alérgica (com ou sem eosinofilia).
Distúrbios gastrintestinais:	
Muito comuns:	Boca seca, constipação.
Comuns:	Náusea, vômito.
Muito raros:	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:	Hiperidrose
Comum:	Dermatite alérgica, <i>rash</i> , urticária.
Muito raros:	Prurido, reações de fotossensibilidade, alopecia, hiperpigmentação da pele.
Distúrbios renais e urinários:	
Comuns:	Distúrbios da micção
Muito raro:	Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutivo e glândulas mamárias:	
Muito raro:	Hipertrofia do peito, galactorreia.
Distúrbios gerais e condições no sítio de administração:	
Comum:	Fadiga
Muito raros:	Astenia, edema (local ou generalização), pirexia, morte súbita.

Fratura óssea

Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade, mostraram 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 caso 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®** 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 anticolinérgico aumentado por superdose), da meia-vida longa e do ciclo êntero-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 casos de superdose.

Tratamento:

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

Qualquer pessoa suspeita de ter recebido superdose de **Tofranil®**, 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 as primeiras 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 **Tofranil®**. Hemodiálise ou diálise peritoneal não são efetivas devido às baixas concentrações plasmáticas de **Tofranil®**.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.3764.0143

Farm. Resp.: Dr^a. Viviane L. Santiago Ferreira - CRF-ES nº 5139



Fabricado por: Anovis Industrial Farmacêutica Ltda.

Av. Ibirama, 518 parte - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 19.426.695/0001-04

Indústria Brasileira

Registrado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra – ES.

CNPJ 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira



Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/09/2017.

Tofranil_BU_PS_001.

ANEXO B

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens da Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2015	0856490/15-6	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12 (10458)	N/A	N/A	N/A	Composição	VP e VPS	- 10MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 - 10MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30 - 25MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 - 25MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30
19/11/2015	1011677/15-0	Notificação de alteração de texto de bula (10451)	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO DO MEDICAMENTO Forma farmacêutica e apresentações III – Dizeres legais Responsável técnico	VP e VPS	- 10MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 - 25MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20
05/09/2017	-	Notificação de alteração de texto de bula (10451)	N/A	N/A	N/A	III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	- 10MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 - 25MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20