

**TOFRANIL<sup>®</sup>**

cloridrato de imipramina

**Forma farmacêutica e apresentações**

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

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS ACIMA DE 5 ANOS)****Composição**

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

*Excipientes:* lactose, 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.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Ação esperada do medicamento:** TOFRANIL pertence ao grupo de medicamentos conhecidos como antidepressivos tricíclicos, que são usados para tratar depressão e distúrbios do humor. Estados de pânico, dores crônicas e incontinência urinária noturna em crianças acima de 5 anos de idade são outras condições psicológicas que podem ser tratadas com TOFRANIL.

**Cuidado de armazenamento:** O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da umidade.

**Prazo de validade:** O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

**Gravidez e lactação:** Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez, na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

TOFRANIL não deve ser usado durante a gravidez a não ser que seja especificamente prescrito pelo seu médico. Ele irá avaliar o risco potencial de tomar o medicamento durante a gestação.

O ingrediente ativo de TOFRANIL passa para o leite materno. Portanto, não se recomenda que as mães amamentem seus filhos durante o tratamento.

**Cuidados de administração:** Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não exceda a dose recomendada.

Seu médico irá decidir pela dose mais adequada para o seu caso em particular. Para depressão e distúrbio do humor, a dose diária é normalmente entre 50 mg e 100 mg. Para ataques de pânico, o tratamento é geralmente iniciado com 10 mg por dia, e depois de alguns dias, a dose é aumentada gradualmente para entre 75 mg e 150 mg. Para dores crônicas, a dose diária é usualmente entre 25 mg e 75 mg. Para incontinência urinária noturna em crianças (com 5 anos ou mais), a dose diária é normalmente entre 20 mg e 80 mg, dependendo da

idade da criança. Tome TOFRANIL de acordo com a recomendação do seu médico. Não tome mais do que o indicado e nem com maior frequência ou por mais tempo que o indicado.

Estados de depressão e ansiedade crônica requerem tratamento de longa duração com TOFRANIL. Não altere ou interrompa o tratamento sem antes consultar o seu médico.

Se você se esquecer de tomar uma dose de TOFRANIL: tome a dose esquecida assim que se lembrar, e depois volte ao esquema habitual. Caso o horário da próxima dose esteja muito próximo, não tome a dose esquecida, e tome a próxima dose do esquema habitual. Não tome o dobro da dose para compensar a dose esquecida. Se você tiver dúvidas, pergunte ao seu médico.

Se você tomar uma grande quantidade de TOFRANIL acidentalmente, procure orientação médica imediatamente.

**Interrupção do tratamento:** O tratamento com TOFRANIL não deve ser interrompido repentinamente sem o conhecimento ou a orientação do médico.

O seu médico pode querer reduzir a dose gradualmente antes de parar o tratamento completamente. Isso serve para prevenir qualquer piora da sua condição e reduzir o risco de sintomas causados pela descontinuação do medicamento, tais como dor de cabeça, náusea e desconfortos em geral.

**Reações adversas:** Informe ao seu médico sobre o aparecimento de qualquer reação desagradável.

TOFRANIL pode causar alguns efeitos indesejáveis em algumas pessoas. Estes efeitos normalmente não requerem atenção médica, e podem desaparecer no decorrer do tratamento à medida que o seu organismo se acostuma com a medicação. Consulte o seu médico, se os efeitos persistirem ou estiverem incomodando muito.

Os efeitos adversos mais comuns são sonolência, cansaço, boca seca, visão borrada, dor de cabeça, tremor, palpitações, constipação, náusea, vômito, tontura, cansaço, rubores, transpiração, queda da pressão sanguínea associada à tontura ao levantar-se repentinamente, ganho de peso. No início do tratamento com TOFRANIL pode ocorrer aumento da ansiedade, mas esta sensação geralmente desaparece dentro de duas semanas.

Outros efeitos indesejáveis podem ocorrer, tais como cáries dentárias, confusão, desorientação, agitação, distúrbio do sono, excitação exagerada, irritabilidade, agressividade, dificuldade sexual, dormência ou formigamento das extremidades, movimentos involuntários, diminuição da produção de lágrimas, pupilas dilatadas, zumbido, aumento da pressão sanguínea, distúrbios abdominais, feridas na boca, ulceração na língua, sensibilidade da pele ao sol, erupções na pele, perda de cabelo, inchaço do peito e derramamento de leite, edema (inchaço do tornozelo e/ou das mãos e/ou de qualquer outra parte do corpo).

Procure o seu médico imediatamente se qualquer uma das seguintes reações ocorrerem, pois elas requerem maior atenção médica: ver coisas ou ouvir sons que não existem, icterícia, reações cutâneas (coceira ou vermelhidão), infecções frequentes com febre e dor de garganta (causada pela diminuição de células brancas no sangue), reações alérgicas com ou sem tosse e dificuldade de respirar, incapacidade para coordenar os movimentos, perda do equilíbrio, dor no olho, dor abdominal grave com constipação, perda de apetite severa, contração muscular repentina, rigidez muscular, espasmo muscular, dificuldade em urinar, batimento cardíaco rápido ou irregular, dificuldade em falar, confusão severa ou delírio, alucinações, convulsões.

Se você notar qualquer outra reação adversa não mencionada nesta bula, informe o seu médico.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Tendo em vista que muitos medicamentos interagem com TOFRANIL, pode ser necessário ajustar as doses ou interromper o tratamento com um dos medicamentos. É especialmente importante informar o seu médico se você toma bebida alcoólica todos os dias, ou se estiver tomando um dos seguintes medicamentos: medicamentos usados para controlar a pressão arterial ou o funcionamento do coração, outros antidepressivos, sedativos, tranqüilizantes, barbitúricos, antiepiléticos, medicamentos usados para prevenir a formação de coágulos no sangue (anticoagulantes), medicamentos usados para tratar asma ou alergias, medicamentos usados para tratar doença de Parkinson, preparações para tireóide, cimetidina (ex: Tagamet®), metilfenidato (Ritalina®), contraceptivos orais, estrógenos.

**Contra-indicações e precauções:** Não tome TOFRANIL, se você: for alérgico (tiver hipersensibilidade) a cloridrato de imipramina, a qualquer outro antidepressivo tricíclico ou a qualquer outro ingrediente de TOFRANIL descrito no início desta bula; já estiver tomando um tipo de antidepressivo conhecido como inibidor da monoamino oxidase (MAO); teve um ataque cardíaco recentemente ou se você tem alguma doença cardíaca séria. Se você não tem certeza se é ou não alérgico, consulte o seu médico. Se qualquer uma das afirmativas se aplicar a você, provavelmente TOFRANIL não é adequado para o seu tratamento.

Tenha cuidado especial com TOFRANIL, se você: pensa em suicídio; tem ataques epiléticos; tem batimentos cardíacos irregulares; tem esquizofrenia; tem glaucoma (aumento da pressão intra-ocular); se você tem doença do fígado ou do rim; tem distúrbio sangüíneo; tem dificuldades em urinar ou próstata aumentada; tem a glândula da tireóide hiperativa; toma muita bebida alcoólica; tem constipação freqüente. Seu médico irá levar em consideração esses itens antes e durante o seu tratamento com TOFRANIL.

Informação para familiares e cuidadores:

Você deve monitorar se o seu paciente em depressão demonstra sinais de mudanças de comportamento tais como ansiedade incomum, inquietação, problemas no sono, irritabilidade, agressividade, excitação exagerada ou outra mudança de comportamento anormal, piora da depressão ou pensamento em suicídio. Se você perceber algum desses sintomas no paciente, relate-os ao médico dele, especialmente se eles forem graves, com início repentino ou se forem sintomas novos (não ocorridos antes). Você deve avaliar a emergência de tais sintomas baseado no dia-a-dia, especialmente durante o início do tratamento com antidepressivos e quando a dose é aumentada ou diminuída, uma vez que essas alterações podem ser abruptas.

Sintomas como esses podem estar associados a um aumento do risco de pensamento no suicídio ou comportamento suicida e indicam a necessidade de monitoramento próximo do paciente e possivelmente, alterações na medicação.

Outras medidas de segurança: É importante que o seu médico verifique o seu progresso regularmente para permitir o ajuste de doses e contribuir para a redução de efeitos indesejáveis. Seu médico pode requerer exames de sangue, medir a sua pressão arterial e monitorar o funcionamento do seu coração.

TOFRANIL pode causar a sensação de boca seca, a qual pode aumentar o risco de deterioração dos dentes. Portanto, durante o tratamento de longa duração, você deve ir ao dentista regularmente.

Caso você use lentes de contato e apresente irritação dos olhos, fale com seu médico.

Antes de se submeter a uma cirurgia ou tratamento dentário, informe o médico ou dentista que você está tomando TOFRANIL.

TOFRANIL pode tornar a sua pele mais sensível à luz do sol. Evite expor-se diretamente ao sol e use roupas que cubram bem o corpo e óculos de sol.

Crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade): TOFRANIL não deve ser administrado a crianças ou adolescentes a menos que seja especificamente prescrito pelo médico.

Pacientes idosos: Os pacientes idosos geralmente precisam de doses mais baixas do que os pacientes mais jovens. Os efeitos adversos são mais prováveis de ocorrer em pacientes idosos. Seu médico irá informá-lo sobre qualquer recomendação especial em relação à dosagem cuidadosa ou uma observação mais atenciosa.

Dirigir veículos ou operar máquinas: TOFRANIL pode deixar o paciente sonolento ou menos alerta, ou causar a sensação de visão borrada. Se isso ocorrer com você, não dirija, não opere máquinas e não faça qualquer outra atividade que requeira atenção integral. A ingestão de bebidas alcoólicas pode aumentar a sonolência.

Informação importante sobre alguns ingredientes de TOFRANIL: TOFRANIL drágeas contém lactose e sacarose. Se você tiver intolerância para alguns açúcares (ex. lactose, sacarose), informe ao seu médico antes de tomar TOFRANIL.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### Farmacodinâmica

Grupo terapêutico: 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 as propriedades alfadrenolítica, 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). A imipramina é chamada de bloqueador "misto" da recaptação, isto é, ela inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina aproximadamente na mesma proporção.

## Farmacocinética

### Absorção

O cloridrato de imipramina é rápida e quase que completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. A ingestão de alimentos não afeta a absorção e a biodisponibilidade. Durante sua primeira passagem pelo fígado, a imipramina, administrada por via oral, é parcialmente convertida em desmetilimipramina, um metabólito que também exibe atividade antidepressiva. Após administração oral de 50 mg, 3 vezes ao dia durante 10 dias, as concentrações plasmáticas médias de *steady-state* (estado de equilíbrio) de imipramina e de desmetilimipramina foram de 33-85 ng/mL e 43-109 ng/mL, respectivamente.

### Distribuição

Cerca de 86% da imipramina se ligam a proteínas plasmáticas. As concentrações de imipramina no fluido cerebrospinal e no plasma são altamente correlacionadas.

O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg de peso corpóreo.

Tanto a imipramina como seu metabólito desmetilimipramina passam para o leite materno em concentrações análogas às encontradas no plasma.

### Biotransformação

A imipramina é extensivamente metabolizada no fígado. A molécula é transformada principalmente por desmetilação e, em menor extensão, por hidroxilação. Ambas as rotas metabólicas estão sob controle genético.

### Eliminação

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

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

### Características em pacientes

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

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

Em 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. A importância clínica dessa descoberta é desconhecida.

## Dados de Segurança Pré-clínicos

A imipramina não possui potencial mutagênico ou carcinogênico. Estudos experimentais, realizados com quatro espécies (camundongo, 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.

## **Indicações**

### Adultos

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

Pânico.

Condições dolorosas crônicas.

Pavor noturno (medo da noite).

### Crianças e adolescentes

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

Não existem dados clínicos disponíveis para o uso de 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 e psicogênicas, e depressão associada com distúrbio de personalidade ou com alcoolismo crônico, pânico, condições dolorosas crônicas e pavor noturno (medo da noite). Portanto, o uso de TOFRANIL em crianças e adolescentes (0 – 17 anos de idade) não é recomendado.

## **Contra-indicações**

*Hipersensibilidade a imipramina ou a qualquer outro componente da formulação ou sensibilidade cruzada a antidepressivos tricíclicos do 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, é também contra-indicado.*

*Infarto do miocárdio recente.*

## **Precauções e advertências**

### 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 e adolescentes com distúrbios depressivos e outros distúrbios 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 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 – “Precauções e advertências”).

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

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

Observaram-se também relatos de episódios hipomaníacos ou maníacos, durante a fase depressiva, em pacientes com transtorno bipolar, em tratamento com um antidepressivo tricíclico. Em tais casos, pode ser necessário reduzir-se a dose de TOFRANIL ou retirá-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 predispostos e em pacientes idosos, os antidepressivos tricíclicos podem provocar psicoses farmacogênicas (delírios), particularmente à noite. Estas desaparecem dentro de poucos dias após a interrupção do tratamento.

#### Distúrbios cardíacos e vasculares

Deve ser 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, assim como em pacientes idosos.

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

Antes de se iniciar o tratamento com 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.

#### Convulsões

Sabe-se que os antidepressivos tricíclicos diminuem o limiar de convulsão; 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.: benzodiazepinas). 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 intra-ocular aumentada, glaucoma de ângulo agudo ou retenção urinária (ex: doenças da próstata).

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

#### Populações com tratamento específico

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

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

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

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

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

#### Contagem de células brancas do sangue

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

#### Anestesia

Antes de anestesia local ou geral, o anestesista deve ser avisado de que o paciente está fazendo uso de 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, a medicação deve ser afilada, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode ser associada a determinados sintomas (veja "Reações adversas").

#### Lactose e sacarose

TOFRANIL drágeas contém lactose e sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, intolerância à frutose, deficiência grave de lactase, insuficiência de sacarase-isomaltase ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar TOFRANIL drágeas.



## **Gravidez e lactação**

**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 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 dispnéia, 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.

**Lactação:** Como a imipramina e seu metabólito desmetilimipramina, 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.

## **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Pacientes sob tratamento com TOFRANIL devem ser alertados sobre a possível ocorrência de visão embaçada, sonolência e outros sintomas do SNC (veja "Reações adversas"). Nesses casos, eles não devem dirigir, operar máquinas ou executar qualquer atividade que requiera estado de alerta. Os pacientes devem também ser alertados de que o álcool ou outras drogas podem potencializar esses efeitos (veja "Interações medicamentosas").

## **Interações medicamentosas**

**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, 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 monitorizados (veja "Contra-indicações").

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.

**Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS):** A co-medicação pode levar a efeitos aditivos no sistema serotoninérgico. A fluoxetina e a fluvoxamina podem também aumentar a concentração plasmática de imipramina, com os efeitos adversos correspondentes.

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

**Neurolépticos:** A co-medicação 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.

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

**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.

**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).

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

**Quinidina:** Os antidepressivos tricíclicos não podem ser empregados em combinação com agentes anti-arrítmicos, do tipo quinidina.

**Indutores de enzimas hepáticas:** Os fármacos que ativam o sistema enzimático monooxigenase do fígado (ex.: barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, nicotina e contraceptivos orais) 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.

**Cimetidina, metilfenidato:** Esses fármacos podem aumentar a concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos, portanto, a dosagem do agente tricíclico deverá ser reduzida.

**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.

## Reações 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 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.*

*Os pacientes idosos são particularmente susceptíveis aos efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psíquicos e cardiovasculares. A capacidade desses pacientes em metabolizar e eliminar fármacos pode estar diminuída, levando a risco de concentração plasmática elevada nas doses terapêuticas.*

*As reações adversas estão classificadas por incidência, com as mais frequentes primeiro, utilizando-se o seguinte critério: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raro ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados.*

### **Infecções e infestações**

Muito raro:

Cáries dentárias

**Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático**

Muito raro: Leucopenia, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia.

**Distúrbios do sistema imunológico**

Muito raro: Reação anafilática

**Distúrbios endócrinos**

Muito raro: Secreção hormonal antidiurética inapropriada

**Distúrbios do metabolismo e nutrição**

Muito comum: Aumento de peso

Comum: Anorexia

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

**Distúrbios psiquiátricos**

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

Raro: Distúrbio psicótico

Muito raro: Agressão

**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: Midríase, glaucoma.

**Distúrbios do ouvido e labirinto**

Muito raro: "Tinnitus"

**Distúrbios cardíacos**

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

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

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

**Distúrbios vasculares**

Muito comum: Rubores, hipotensão ortostática.

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

**Distúrbios respiratórios, torácicos e 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.*

**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, 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 peito**

Muito raro: *Hipertrofia do peito, galactorréia.*

**Distúrbios gerais e condições no sítio de administração**

Comum: *Fadiga*

Muito raro: *Astenia, edema (local ou generalizada), pirexia, morte súbita.*

**Sintomas da descontinuação do tratamento**

Os sintomas a seguir ocorrem ocasionalmente após a interrupção abrupta do tratamento ou após redução de dose: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, insônia, cefaléia, nervosismo e ansiedade (veja "Precauções e advertências").

**Posologia**

A posologia e o modo de administração devem ser determinados individualmente e adaptados de acordo com a condição clínica de cada paciente. O objetivo deve ser o de atingir um ótimo efeito, mantendo-se as doses o mais baixo possível, sendo a posologia aumentada com cautela, particularmente quando os pacientes forem idosos ou adolescentes, os quais, em geral, apresentam uma resposta mais acentuada a TOFRANIL do que os pacientes de idade intermediária.

### Adultos

- Depressão e síndromes depressivas:

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

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

- Pânico:

Iniciar o tratamento com 1 drágea de 10 mg ao dia. Dependendo de como o medicamento for tolerado, aumentar a dosagem, até que seja obtida a resposta desejada. A posologia diária varia extremamente de paciente para paciente e situa-se entre 75 e 150 mg. Se necessário, a posologia poderá ser aumentada para 200 mg. É recomendável não descontinuar o tratamento antes de 6 meses. Durante esse período, a dose de manutenção deve ser reduzida lentamente.

- Condições dolorosas crônicas:

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

- Pacientes idosos:

Iniciar o tratamento com 1 drágea de 10 mg ao dia. Aumentar gradualmente a posologia para 30-50 mg diários (nível ideal), que deve ser atingido após cerca de 10 dias, e então deve ser mantido até o final do tratamento.

### Crianças e adolescentes

- Enurese noturna (apenas em crianças acima de 5 anos de idade):

A dosagem diária recomendada é de 1,7 mg/kg. A dosagem diária inicial em crianças com idade entre 5-8 anos: 2-3 drágeas de 10 mg; para crianças entre 9-12 anos: 1-2 drágeas de 25 mg; em crianças com mais de 12 anos de idade: 1-3 drágeas de 25 mg. As doses mais elevadas aplicam-se a pacientes que não responderem adequadamente ao tratamento dentro de uma semana. 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.

## **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 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 coreoatetóides, convulsões.

*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, 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.

O tratamento dos sintomas é baseado em métodos modernos de terapia intensiva, com contínua monitorização da função cardíaca, gases e eletrólitos do sangue e, se necessário, medidas emergenciais, tais como terapia anticonvulsiva, respiração artificial, implante temporário de um marcapasso cardíaco, expansores de plasma, administração de dopamina ou dobutamina por gotejamento intravenoso e ressuscitação. 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 peritonial não são efetivas graças às baixas concentrações plasmáticas de TOFRANIL.

## **Pacientes Idosos**

Os pacientes idosos são particularmente susceptíveis aos efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psíquicos e cardiovasculares. A capacidade desses pacientes em metabolizar e eliminar fármacos pode estar diminuída, levando a risco de concentração plasmática elevada nas doses terapêuticas.

Iniciar o tratamento com 1 drágea de 10 mg ao dia. Aumentar gradualmente a posologia para 30-50 mg diários (nível ideal), que deve ser atingido após cerca de 10 dias, e então deve ser mantido até o final do tratamento.

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

Reg. MS - 1.0068.0083

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

BPI 17.08.05 + MS 21.11.07 + DOU 06.02.08

