

PAMELOR<sup>®</sup>

(cloridrato de nortriptilina)

Cellera Farmacêutica S.A.

Cápsula

10 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg

**PAMELOR®**  
cloridrato de nortriptilina

## APRESENTAÇÕES

Cápsulas. Embalagens com 30 cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg ou 75 mg.

## VIA ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Pamelor® 10 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg contém 10 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg de nortriptilina base equivalente a 11,391 mg, 28,474 mg, 57,000 mg e 85,500 mg de cloridrato de nortriptilina respectivamente.

Excipientes: amido e dimeticona.

## INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Pamelor® é indicado para alívio dos sintomas de depressão. Depressões endógenas são mais prováveis de serem aliviadas do que outros estados depressivos.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A dose eficaz relatada de nortriptilina varia de 10 a 50 mg, três a quatro vezes ao dia.

Tratamento de manutenção com nortriptilina, psicoterapia interpessoal (PTI), ou ambos foi superior ao placebo na prevenção ou retardamento da recidiva de depressão maior em pacientes idosos. Pacientes com 60 anos ou mais com depressão maior unipolar não psicótica recorrente foram tratados com nortriptilina e semanalmente PTI para alcançar a remissão e, em seguida entraram em um período de continuação de 16 semanas para garantir a estabilidade de remissão. Posteriormente, eles receberam aleatoriamente nortriptilina (n = 28), placebo (n = 29), PTI com nortriptilina (n = 25), ou PTI com placebo (n = 25). As doses de nortriptilina foram ajustadas para atingir um nível de steady-state de 80 a 120 nanogramas/mL. Os pacientes permaneceram em tratamento durante 3 anos ou até a recidiva de depressão maior. A recidiva ocorreu em 20% dos que receberam PTI com nortriptilina, 43% dos que receberam nortriptilina, 64% dos que receberam PTI com placebo e 90% dos que receberam placebo. Cada um dos tratamentos ativos foi significativamente melhor do que o placebo na prevenção da recidiva ( $p < 0,001$  para nortriptilina com PTI e nortriptilina sozinha,  $p = 0,03$  para PTI com placebo). A nortriptilina com PTI também foi significativamente melhor do que a PTI com placebo ( $P = 0,003$ ). A idade avançada foi associada com uma taxa maior e mais rápida de recidiva durante o primeiro ano em todos os grupos, exceto para o grupo nortriptilina e PTI, onde parece que esta terapia oferece proteção contra recidiva. Os autores recomendam que todos os pacientes idosos com depressão recorrente sejam encaminhados para a psicoterapia, juntamente com a farmacoterapia. Pacientes idosos, deprimido, saudáveis responderam ao tratamento com nortriptilina (NT), tão bem como os pacientes mais jovens. Nenhuma relação significativa foi encontrada entre a dose de nortriptilina (mg/kg) e a taxa de nível sérico, a taxa de concentração sérica de 10-hidroxi-nortriptilina a nortriptilina, a resposta clínica, a melhora na pontuação Hamilton, ou a propensão à reação adversa entre um grupo mais jovem (44 +/- 9,5 anos) e um grupo de pacientes mais velhos (71 +/- 6,2 anos). O grupo mais velho recebeu uma dose significativamente menor de nortriptilina e teve níveis séricos significativamente mais baixos, sugerindo que pacientes idosos saudáveis podem ser mais sensíveis ao tratamento com nortriptilina do que pacientes mais jovens. Em outro estudo, uma dose média de nortriptilina de 80 miligramas por dia foi necessária para atingir um nível plasmático de 100 ng/mL em um grupo de 22 pacientes idosos frágeis, com idade média de 84 anos. Todos os grupos melhoraram quando 30 pacientes adultos com depressão unipolar foram divididos em três grupos de tratamento: nortriptilina (sozinha), nortriptilina mais 12 sessões de terapia cognitiva ou nortriptilina mais 12 sessões de terapia de relaxamento. Todos os grupos melhoraram durante o tratamento (duração média de 29 dias), com os dois grupos de terapia relatando sintomas depressivos significativamente menores do que o grupo tratado com nortriptilina sozinha. O grupo de terapia cognitiva teve um número significativamente menor de pacientes cego-classificados como deprimidos no momento da alta do que os outros dois grupos. Os níveis plasmáticos de nortriptilina níveis de plasma não foram relatados em qualquer grupo.

#### Referências Bibliográficas

1. Feighner JP, Herbstein J, & Damlouji N: Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 1985; 46:206-209.
2. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, et al: Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. Lancet 1984a; 1:297-300.
3. Reynolds CF III, Perel JM, Frank E, et al: Open-trial maintenance pharmacotherapy in late-life depression: survival analysis. Psychiatr Res 1989; 27:225-231.
4. Kanba S, Matsumoto K, Nibuya M, et al: Nortriptyline response in elderly depressed patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr 1992; 16:301-309.
5. Katz IR, Simpson GM, Jethanadani V, et al: Steady state pharmacokinetics of nortriptyline in the frail elderly. Neuropsychopharmacology 1989; 2:229-236.
6. Bowers WA: Treatment of depressed in-patients cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. Br J Psychol 1990; 156:73-78.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Pamelor® (cloridrato de nortriptilina) é um antidepressivo tricíclico não inibidor da monoaminoxidase. O mecanismo de melhora do humor por antidepressivos tricíclicos é, no momento, desconhecido. Pamelor® inibe a recaptção de norepinefrina e serotonina no SNC, mas sua atividade como antidepressivo é mais complexa e não muito elucidada. Ele aumenta o efeito vasoconstritor da norepinefrina, mas

bloqueia a resposta vasoconstritora da feniletilamina. Estudos sugerem que a nortriptilina interfere no transporte, na liberação e no armazenamento das catecolaminas. Técnicas de condicionamento operante em ratos e pombos sugerem que o cloridrato de nortriptilina tem uma combinação de propriedades estimulante e depressora. O início de ação é de 2 semanas. Uma melhora inicial pode ocorrer dentro de 2 a 7 dias. Pacientes idosos deprimidos podem precisar de 6 semanas para responder.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção** A biodisponibilidade oral é de 60%.

**Distribuição** O fármaco encontra-se de 85% a 95% ligado à proteínas plasmáticas. A razão entre as concentrações de fármaco na saliva e no plasma variam de 0,14 a 0,28. O volume de distribuição varia de 15 a 27L/kg.

**Metabolismo** O fármaco é extensivamente metabolizado no fígado, sofrendo extensivo efeito de primeira passagem. Indivíduos com fenótipo metabolizador lento - hidroxilação (CYP2D6) da debrisoquina lenta - metabolizam a nortriptilina a uma velocidade menor. Metabólitos: - 10-hidroxi nortriptilina (tem metade da potência da nortriptilina, mas possui menos efeitos anticolinérgicos e ardiotóxicos); - E-10-hidroxi nortriptilina (tem igual potência em relação à nortriptilina); - Z-10- hidroxi nortriptilina (tem igual potência em relação à nortriptilina).

**Excreção** A excreção renal corresponde a 2% (faixa de 0,7% a 3,6%) da excreção do fármaco. O clearance plasmático varia de 0,65 a 0,77 L/kg. Um clearance médio de 32,3 L/h foi relatado em pacientes com insuficiência renal crônica. O fármaco também é excretado pela bile.

#### **Tempo de meia-vida de eliminação**

O tempo de meia-vida varia de 15 a 39 horas, mas pode ser superior a 90 horas em idosos. Um tempo de meia-vida médio de 25,2 horas (faixa de 14,5 a 140 horas) foi relatado em pacientes com insuficiência renal crônica. O tempo de meia-vida médio para a nortriptilina após uma única dose oral foi de 17,6 horas em indivíduos com depressão pré-puberal.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O uso de Pamelor® ou de outros antidepressivos tricíclicos simultaneamente com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) é contraindicado. Há relatos de hiperpirexia, convulsões graves e morte quando antidepressivos tricíclicos similares foram usados nesse tipo de combinação. É aconselhável descontinuar o inibidor da MAO pelo menos duas semanas antes de se iniciar o tratamento com Pamelor®. Não se deve administrar Pamelor® a pacientes que apresentem hipersensibilidade a este medicamento. Há possibilidade da existência de sensibilidade cruzada entre Pamelor® e outros dibenzazepínicos. Pamelor® é contraindicado durante o período de recuperação aguda após infarto do miocárdio.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Advertências**

*Piora clínica e risco de suicídio* Pacientes com distúrbio depressivo principal, adulto e pediátrico, podem experimentar piora da sua depressão e/ou o surgimento do pensamento e comportamento suicida ou mudanças incomuns de comportamento, se eles estiverem tomando ou não medicamentos antidepressivos, e este risco pode persistir até que ocorra remissão significativa. Existe uma preocupação de longa data de que os antidepressivos possam induzir a piora da depressão e o surgimento do comportamento suicida em determinados pacientes. Os antidepressivos aumentaram o risco do pensamento e comportamento suicida em estudos de curta duração em crianças e adolescentes com Distúrbio Depressivo Principal (DDP) e outros distúrbios psiquiátricos. Análises coletadas de estudos placebo-controlado de curta duração de nove drogas antidepressivas (ISRSs e outras) em crianças e adolescentes com DDP, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), ou outros distúrbios psiquiátricos (um total de 24 estudos envolvendo 4.400 pacientes) têm revelado um risco maior de eventos adversos representando pensamento ou comportamento suicida, durante os primeiros meses de tratamento, naqueles recebendo antidepressivos. O risco médio de tais eventos de pacientes recebendo antidepressivos foi de 4%, o dobro do risco com placebo que foi de 2%. Há uma variação considerável de risco dentre as drogas, mas uma tendência de aumento para quase todas elas foram estudadas. O risco do comportamento suicida foi mais consistentemente observado nos estudos de DDP, mas há sinais de risco levantados em alguns estudos em outras indicações (transtorno obsessivo-compulsivo e distúrbio da ansiedade social) também. Não ocorreram suicídios em nenhum destes estudos. Não se sabe se o risco de comportamento suicida em pacientes pediátricos estende-se ao uso crônico, isto é, durante vários meses. Também não se sabe se o comportamento suicida estende-se à adultos. Todos os pacientes pediátricos que estão sendo tratados com antidepressivos para qualquer indicação, devem ser observados com atenção quanto à piora do quadro clínico, comportamento suicida e mudanças incomuns de comportamento, especialmente durante os primeiros meses da medicação, ou nas alterações de dose, tanto aumento quanto redução. Tal observação incluiria, geralmente, uma consulta presencial, pelo menos semanalmente, com pacientes ou algum familiar ou cuidador durante as primeiras 4 semanas de tratamento, posteriormente visitas a cada 4 semanas, e mais adiante, a cada 12 semanas e, quando clinicamente indicado, além das 12 semanas. Adicionalmente, o contato por telefone pode ser apropriado entre as visitas presenciais. Adultos com DDP ou depressão comórbida, nos quais outras doenças psiquiátricas estão sendo tratadas com antidepressivos, devem ser observados similarmente quanto à piora do quadro clínico e comportamento suicida, especialmente durante os primeiros meses da medicação, ou nas alterações de dose, tanto aumento quanto redução. Os seguintes sintomas de ansiedade: agitação, ataque de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (inquietação psicomotora), hipomania e mania, têm sido relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos para os principais distúrbios, tão bem quanto para outras indicações, tanto as psiquiátricas quanto as não psiquiátricas. Apesar da ligação causal entre o surgimento de tais sintomas e a piora da depressão e/ou o surgimento dos impulsos de suicídio não ter sido estabelecida, existe a preocupação de que tais sintomas possam representar precursores para o aparecimento do comportamento suicida. Deve-se considerar a alteração do regime terapêutico, incluindo a possibilidade de descontinuação da medicação, em pacientes cuja depressão piora persistentemente, ou naqueles que estão vivenciando o aparecimento do comportamento se estes sintomas forem graves, de início repentino, ou não faziam parte do quadro de sintomas do paciente. Familiares e cuidadores de pacientes pediátricos tratados com antidepressivos para os principais distúrbios depressivos ou outras indicações, tanto psiquiátricas quanto não psiquiátricas, devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar os pacientes quanto ao aparecimento de agitação, irritabilidade, mudanças incomuns de comportamento e de outros sintomas descritos acima, tão bem quanto o aparecimento do comportamento suicida, e relatar tais sintomas imediatamente ao médico do paciente. As prescrições de cloridrato de nortriptilina devem ser feitas considerando a menor

quantidade de cápsulas consistente com o bom gerenciamento do paciente, para reduzir o risco de superdose. Familiares e cuidadores de adultos em tratamento da depressão devem ser similarmente aconselhados. Examinando pacientes com transtorno bipolar: o principal episódio depressivo pode ser a apresentação inicial do transtorno bipolar. Acredita-se, geralmente, (embora não estabelecido em estudos clínicos) que tratar tal episódio com apenas um antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio de mania/misto em pacientes com risco de transtorno bipolar. Não se sabe se os sintomas acima representam tal conversão. Entretanto, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, pacientes com sintomas depressivos devem ser adequadamente examinados para determinar se eles estão em risco de ter o transtorno bipolar; tal exame deve conter uma história psiquiátrica detalhada, incluindo um histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. Deve ser notado que o cloridrato de nortriptilina não está aprovado para o tratamento da depressão bipolar. Pacientes com doença cardiovascular deverão tomar Pamelor® somente sob estrita supervisão, devido à tendência da droga produzir taquicardia sinusal e prolongar o tempo de condução. Há relatos de infarto do miocárdio, arritmia e acidente vascular cerebral. A ação anti-hipertensiva da guanetidina e de agentes similares pode ser bloqueada. Por causa de sua atividade anticolinérgica, Pamelor® deve ser usado com muita cautela em pacientes que têm glaucoma ou história de retenção urinária. Os pacientes com história de crises convulsivas deverão ser rigorosamente monitorados quando da administração de Pamelor®, visto que este medicamento pode reduzir o limiar convulsivo. Muito cuidado deve ser tomado quando Pamelor® for administrado a pacientes com hipertireoidismo ou que estiverem em tratamento com hormônios tireoideanos, devido à possibilidade de ocorrerem arritmias cardíacas. Pamelor® pode prejudicar a concentração e/ou a capacidade de execução de tarefas arriscadas, como operar máquinas ou dirigir automóveis; portanto, deve-se alertar o paciente em relação a este risco. O consumo excessivo de álcool durante o tratamento com a nortriptilina pode produzir efeito potencializador, capaz de aumentar o risco de tentativas de suicídio ou de superdose, especialmente em pacientes com história de distúrbios emocionais ou ideação suicida. A administração concomitante de quinidina e nortriptilina pode resultar no aumento significativo da meia-vida plasmática, aumento da AUC, e redução do *clearance* (depuração) da nortriptilina.

### Precauções

Informações para pacientes: prescritores ou outros profissionais da saúde devem informar aos pacientes, seus familiares e seus cuidadores sobre os benefícios e os riscos associados ao tratamento com cloridrato de nortriptilina e devem aconselhá-los no seu uso apropriado. Piora clínica e risco de suicídio: deve-se recomendar aos pacientes, seus familiares e seus cuidadores que se atentem quanto ao aparecimento de ansiedade, agitação, ataque do pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (inquietação psicomotora), hipomania, mania, outras mudanças incomuns de comportamento, piora da depressão, ideação suicida, especialmente no início do tratamento com antidepressivo e quando a dose é ajustada para mais ou para menos. Familiares e cuidadores de pacientes devem ser aconselhados a observarem a manifestação de tais sintomas diariamente, pois as alterações podem acontecer repentinamente. Tais sintomas devem ser relatados ao médico do paciente, especialmente se forem graves, de início abrupto, ou que não fazem parte do quadro de sintomas vivenciado pelo paciente. Sintomas como estes podem estar associados com um aumento do risco de pensamento e comportamento suicida e indica uma necessidade de monitoramento próximo e possivelmente, a alteração na medicação. O uso de Pamelor® em pacientes esquizofrênicos pode produzir exacerbação da psicose ou ativar sintomas esquizofrênicos latentes. Se o medicamento for administrado a pacientes demasiadamente ativos ou agitados, pode ocorrer aumento de ansiedade e de agitação. Em pacientes com distúrbio bipolar, Pamelor® pode induzir à manifestação de sintomas de mania. Em alguns pacientes, Pamelor® pode induzir um quadro de hostilidade. Como com outros medicamentos dessa classe terapêutica, podem ocorrer convulsões epileptiformes, por redução do limiar convulsivo. Quando for indispensável, o medicamento poderá ser administrado com terapia eletroconvulsiva, embora os riscos possam aumentar. Se possível, deve-se descontinuar o medicamento por vários dias antes de cirurgias eletivas. Considerando-se que a possibilidade de tentativa de suicídio por parte de um paciente deprimido permanece após o início do tratamento, é importante que, em qualquer ocasião durante o mesmo, se evite que grandes quantidades do medicamento fiquem à disposição do paciente.

**Gravidez e lactação:** Ainda não está estabelecida a segurança do uso de Pamelor® durante a gravidez e a lactação; portanto, quando Pamelor® for administrado a pacientes grávidas, em período de lactação ou a mulheres com possibilidade de engravidar, os potenciais benefícios devem ser pesados contra os possíveis riscos. Estudos de reprodução animal apresentaram resultados inconclusivos. 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.**

### Uso em crianças

A segurança e eficácia de Pamelor® em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. Portanto, o uso deste medicamento em crianças deve ser avaliado, considerando os potenciais riscos contra as necessidades clínicas do paciente.

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

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração de reserpina durante o tratamento com um antidepressivo tricíclico pode produzir efeito “estimulante” em alguns pacientes deprimidos. Recomendam-se supervisão rigorosa e ajuste cuidadoso da posologia quando Pamelor® for administrado em associação com outros medicamentos anticolinérgicos e simpatomiméticos. A administração concomitante de cimetidina pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos. O paciente deve ser informado de que o efeito de bebidas alcoólicas pode ser potencializado. Há relato de um caso de hipoglicemia significativa em um paciente com diabetes tipo II em tratamento com clorpropamida (250 mg/dia), após a adição de nortriptilina (125 mg/dia).

**Drogas metabolizadas pelo citocromo P450 2D6:** a atividade bioquímica da metabolização do fármaco pela isoenzima citocromo P450 2D6 (hidroxilase debrisoquina) é reduzida a uma pequena parcela da população caucasiana (cerca de 7% a 10% de caucasianos que são chamados de “metabolizadores lentos”); estimativas confiáveis da prevalência da atividade reduzida da isoenzima P450 2D6 entre os

asiáticos, africanos e outras populações não estão ainda disponíveis. Os “metabolizadores lentos” apresentam concentrações plasmáticas mais elevadas do que as esperadas de antidepressivos tricíclicos (ATCs) em doses usuais. Dependendo da fração do fármaco metabolizado pela P450 2D6, o aumento na concentração plasmática pode ser pequeno ou muito grande (aumento de 8 vezes na AUC de ATCs no plasma). Adicionalmente, certas drogas inibem a atividade desta isoenzima e fazem com que os metabolizadores normais assemelhem-se aos “metabolizadores lentos”. Um indivíduo que é estável numa determinada dose de ATCs, pode tornar-se abruptamente intolerante quando uma destas substâncias inibidoras é administrada em terapia concomitante. Os fármacos que inibem o citocromo P450 2D6 incluem algumas que não são metabolizadas pela enzima (quinidina, cimetidina) e muitas outras que são substratos para o P450 2D6 (vários antidepressivos, fenotiazinas e os antiarrítmicos tipo 1C propafenona e flecainida). Embora todos os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), por ex., fluoxetina, sertralina e paroxetina, inibam o P450 2D6, eles podem variar na extensão desta inibição. A definição de quais interações ISRSs e ATCs podem apresentar problemas clínicos, dependerá do grau da inibição e da farmacocinética do ISRS envolvido. Apesar disso, recomenda-se cautela na coadministração de ATCs com qualquer ISRSs e também na transição de um para outro. É particularmente importante, que se tenha transcorrido tempo suficiente antes de se iniciar a terapia com ATC no paciente cujo tratamento com fluoxetina foi descontinuado, devido à longa meia-vida do fármaco inalterado e do metabólito ativo (pelo menos 5 semanas podem ser necessárias). O uso concomitante de antidepressivos tricíclicos com fármacos que possam inibir o citocromo P450 2D6 pode requerer doses mais baixas do que as usualmente prescritas, tanto para antidepressivos tricíclicos quanto para outras drogas.

Além disso, sempre que uma destas outras substâncias for descontinuada da coterapia, uma dose maior de antidepressivos tricíclicos pode ser necessária. É recomendável monitorar o nível plasmático de ATCs sempre que estes forem coadministrados com outros fármacos inibidores do P450 2D6.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

As cápsulas devem ser conservadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses para as cápsulas de 10 mg e 36 meses para as cápsulas de 25 mg, 50 mg e 75 mg 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.**

### Características físicas e organolépticas:

Pamelor® 10 mg: cápsulas de cor branca e laranja amarronzada.

Pamelor® 25 mg: cápsulas de cor branca e laranja amarronzada.

Pamelor® 50 mg: cápsulas brancas.

Pamelor® 75 mg: cápsulas laranja amarronzada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O uso de Pamelor® não é recomendado em crianças. Pamelor® é administrado por via oral, na forma de cápsulas. Doses menores do que as usuais são recomendadas para pacientes idosos e adolescentes. Recomendam-se doses mais baixas para pacientes ambulatoriais do que para pacientes internados, sob rigorosa supervisão. Deve-se iniciar o tratamento com doses baixas e aumentá-las gradualmente, observando-se com cuidado a resposta clínica e eventuais evidências de intolerância. Após a remissão, a manutenção do medicamento pode ser necessária por um período de tempo prolongado na dose que mantenha a remissão. Se o paciente desenvolver efeitos colaterais discretos, deve-se reduzir a dose. O medicamento deve ser suspenso imediatamente, se ocorrerem efeitos colaterais graves ou manifestações alérgicas. A duração do tratamento é conforme orientação médica.

**Dose usual para adultos:** 25 mg três ou quatro vezes ao dia; o tratamento deve ser iniciado com doses baixas, aumentadas de acordo com a necessidade. Como esquema posológico alternativo, a dose diária total pode ser administrada uma vez ao dia. Quando forem administradas doses diárias superiores a 100 mg, os níveis plasmáticos de nortriptilina deverão ser monitorizados e mantidos na faixa de 50-150 ng/mL. Não são recomendadas doses diárias superiores a 150 mg.

**Pacientes idosos e adolescentes:** 30 mg a 50 mg por dia, em 2 ou 3 administrações, ou a dose total diária pode ser administrada uma vez ao dia. Estudos clínicos de Pamelor® não incluíram números suficientes de pacientes acima de 65 anos para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes jovens. Outra experiência clínica relatada indica que, assim como ocorre com outros antidepressivos tricíclicos, eventos adversos hepáticos (caracterizado principalmente pela icterícia e aumento das enzimas do fígado) são observados muito raramente em pacientes geriátricos e, mortes associadas ao dano no fígado sanguínea, deve ser monitorada. Existem também relatos de estados de confusão seguidos da administração de antidepressivos tricíclicos em idosos. Aumento da concentração plasmática do metabólito ativo de nortriptilina, 10- hidroxinortriptilina, tem sido relatado também em pacientes idosos. Assim como outros antidepressivos tricíclicos, a escolha da dose para este grupo de pacientes deve, geralmente, ser limitada à menor dose diária total efetiva.

**As cápsulas não devem ser partidas, abertas ou mastigadas.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Nota: na relação apresentada a seguir, estão incluídas algumas reações adversas que, não necessariamente, foram relatadas com esta substância. Contudo, as similaridades farmacológicas entre os medicamentos antidepressivos tricíclicos requerem que cada uma das reações discriminadas abaixo seja considerada quando a nortriptilina for administrada. Cardiovasculares – Hipotensão, hipertensão,

taquicardia, palpitação, infarto do miocárdio, arritmias, parada cardíaca, acidente vascular cerebral. Psiquiátricas – Estados de confusão mental (principalmente em idosos) com alucinações, desorientação; ansiedade, inquietação, agitação; insônia, pânico, pesadelos; hipomania; exacerbação de psicoses. Neurológicas – Torpor, formigamento, parestesia de extremidades; descoordenação, ataxia, tremores; neuropatia periférica; sintomas extrapiramidais; convulsões, alteração do traçado do EEG; zumbido. Anticolinérgicas – Boca seca e, raramente, adenite sublingual associada; visão turva, distúrbios da acomodação visual, midríase; constipação, íleo paralítico; retenção urinária, retardo na frequência de micção, dilatação do trato urinário. Alérgicas – Erupção cutânea, petéquias, urticária, prurido, fotossensibilidade (evitar excessiva exposição à luz solar); edema (generalizado ou da face e da língua), hipertermia medicamentosa, sensibilidade cruzada com outros tricíclicos. Hematológicas – Depressão da medula óssea, inclusive agranulocitose; eosinofilia; púrpura; trombocitopenia. Gastrointestinais – Náusea e vômito, anorexia, dor epigástrica, diarreia, alterações do paladar, estomatite, cólicas abdominais, glossite. Endócrinas – Ginecomastia em homens, aumento das mamas e galactorreia em mulheres; aumento ou diminuição da libido, impotência sexual; inchaço testicular; elevação ou redução da glicemia; síndrome da secreção inapropriada de HAD (hormônio antidiurético). Outras – Icterícia (simulando quadro obstrutivo); alterações de função hepática; ganho ou perda de peso; sudorese; rubor facial; disúria, noctúria; sonolência, tonturas, fraqueza, fadiga; cefaleia; parotidite; alopecia. Sintomas de abstinência - Embora essas manifestações não sejam indicativas de dependência, a suspensão abrupta do medicamento após tratamento prolongado pode produzir náusea, cefaleia e indisposição. Fratura óssea - Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade ou mais mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### 10. SUPERDOSE

A superdose com esta classe de medicamentos pode ocasionar o óbito. A ingestão de múltiplas drogas (incluindo álcool) é comum na superdose deliberada com antidepressivo tricíclico. É recomendável que o médico consulte informações atualizadas sobre o tratamento, pois o gerenciamento é complexo e alterado com frequência. Os sinais e sintomas de intoxicação surgem rapidamente após superdose com antidepressivos tricíclicos, portanto, o pronto-socorro deve ser procurado imediatamente.

**Sinais e sintomas** Manifestações clínicas de superdose incluem: disritmias cardíacas, hipertensão grave, choque, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, convulsões e depressão do SNC, incluindo coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou largura do QRS, são indicadores clinicamente significantes de intoxicação por antidepressivos tricíclicos. Outros sinais de superdose incluem: confusão, inquietação, dificuldade de concentração, alucinações visuais transientes, pupilas dilatadas, agitação, reflexo hiperativo, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômito, hipotermia, hiperpirexia ou quaisquer sintomas agudos listados em “Reações adversas”. Há relatos de pacientes recuperados de superdose de até 525 mg.

**Gerenciamento** Geral: providenciar um ECG e iniciar imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteger a via respiratória do paciente, estabelecer uma linha intravenosa e iniciar a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação dos sinais do SNC ou depressão respiratória, hipotensão, arritmias cardíacas e/ou bloqueio de condução e convulsões. Se os sinais de intoxicação ocorrerem a qualquer momento durante este período, o monitoramento deverá ser mantido. Existem relatos de pacientes que manifestaram disritmias retardadas fatais após superdose; estes pacientes apresentaram evidências clínicas de intoxicação significativa antes do óbito e a maioria recebeu descontaminação gastrointestinal inadequada. Monitoramento do nível plasmático do fármaco não deve guiar o gerenciamento do paciente. Descontaminação gastrointestinal: todos os pacientes suspeitos de superdose com antidepressivos tricíclicos devem ser submetidos à descontaminação gastrointestinal. Isto inclui lavagem gástrica de grande volume seguida de carvão ativado. Se o paciente estiver inconsciente, a sua via respiratória deverá ser protegida antes da lavagem. Êmese é contraindicada. Cardiovascular: uma duração máxima de derivação apendicular de QRS de até  $\geq 0,10$  segundos, pode ser a melhor indicação de gravidade da superdose. O bicarbonato sódico intravenoso deve ser utilizado para manter pH sérico na faixa de 7,45 a 7,55. Se o resultado do pH for inadequado, a hiperventilação pode também ser utilizada. A hiperventilação e o bicarbonato sódico concomitantes devem ser realizados com cautela, com monitoramento frequente de pH. Um pH  $>7,60$  ou um  $pCO_2 <20$  mmHg não é desejável. Disritmias não responsivas para terapia com bicarbonato de sódio / hiperventilação podem responder à lidocaína, bretílio ou fenitoína. Antiarrítmicos tipo IA e IC são geralmente contraindicados (por ex.: quinidina, disopirâmida e procainamida). Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica na instabilidade cardiovascular refratária aguda nos pacientes com toxicidade aguda. No entanto, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusões de intercâmbio e diurese forçada, geralmente, têm sido relatados como ineficazes na intoxicação por antidepressivos tricíclicos. SNC: em pacientes com depressão do SNC, a entubação precoce é recomendada por causa do potencial para deterioração abrupta. Convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se eles forem ineficazes, outro anticonvulsivante (ex. fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada exceto no tratamento de sintomas de risco ao óbito que não tenham respondidos a outras terapias. Acompanhamento psiquiátrico: a superdose é frequentemente intencional, e por isso os pacientes podem tentar o suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Consulta psiquiátrica pode ser apropriada. Gerenciamento pediátrico: os princípios do gerenciamento de superdose pediátrica e adulta são similares.

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

#### DIZERES LEGAIS

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

® Marca Registrada

Reg. MS nº 1.0440.0215

Farm. Resp.: Dr. Phellipe Honório Amaral



CRF-SP nº 56.787

Registrado e Fabricado por:

**Cellera Farmacêutica S.A**

Alameda Capovilla, 129 - Indaiatuba – SP

C.N.P.J. 33.173.097/0002-74 - Indústria Brasileira



**Produto:** Pamelor®

**Processo de origem:** 25351.055025/2018-29

**ANEXO B  
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/10/2018	0999020/18-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2018	0077428/18-6	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	25/06/2018	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 2 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 10 ML

13/12/2018	1176867/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2018	1149482/18-4	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30
22/05/2019	0455904/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30

12/04/2021	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30
------------	-----	--	----	----	----	----	---	-----	--

N/A = Não aplicável.