FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tofranil 10 mg comprimidos recubiertos
Tofranil 25 mg comprimidos recubiertos
Tofranil 50 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tofranil 10 mg comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de imipramina hidrocloruro.
Excipientes con efecto conocido: 28,20 mg de sacarosa, 32,25 mg de lactosa.

Tofranil 25 mg comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de imipramina hidrocloruro.
Excipientes con efecto conocido: 16,50 mg de sacarosa, 17,25 mg de lactosa.

Tofranil 50 mg comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de imipramina hidrocloruro.
Excipientes con efecto conocido: 40,60 mg de sacarosa, 35,00 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto (comprimido)

10 mg: comprimido recubierto de color marrón rojizo, de forma triangular, convexo. Marcado una cara en tinta blanca "FT".
25 mg: comprimido recubierto de color marrón rojizo, biconvexo, redondo.
50 mg: comprimido recubierto de color marrón rojizo, redondo, convexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos
- Depresión.
- Crisis de Ansiedad
- Dolor Crónico

Población pediátrica:
Enuresis nocturna (en mayores de 5 años de edad donde las terapias alternativas no se consideran apropiadas, y cuando se descarte una causa orgánica).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología debe ser determinada individualmente y adaptada a las condiciones del paciente. Se debe aumentar con precaución, especialmente en población pediátrica y pacientes de edad avanzada, ya que pueden tener una respuesta más marcada a este medicamento que los pacientes adultos jóvenes. Una vez se consigue el efecto terapéutico deseado, se debe intentar mantener con la dosis más baja posible.
Adultos
Depresión*:*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis recomendada inicial es de 25 mg tomadas de una a tres veces al día. La dosis se incrementará gradualmente hasta alcanzar 150-200 mg/día al final de la primera semana. Se mantendrá esta dosis hasta conseguir el efecto terapéutico deseado. A continuación, se irá reduciendo de forma gradual hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, determinada individualmente. La dosis de mantenimiento es, en general 50-100 mg diarios.

- En pacientes hospitalizados, la dosis recomendada inicial es de 25 mg tres veces al día. La dosis se irá incrementando paulatinamente a razón de 25 mg diarios, hasta alcanzar los 200 mg/día y se mantendrá esta dosis hasta que la depresión haya mejorado. En casos graves, la dosis puede aumentarse hasta 100 mg tres veces al día. Dosis máxima diaria: 300 mg/día. Cuando se observe una clara mejoría, la dosis de mantenimiento se determinará de acuerdo a las necesidades (generalmente 100 mg diarios).

Crisis de ansiedad
La dosis recomendada inicial es de 10 mg al día. La dosis se incrementará gradualmente hasta lograr la respuesta deseada, según la tolerabilidad a la medicación. La dosis interindividual varía mucho y fluctúa entre 75-150 mg/día. Si es necesario puede incrementarse hasta 200 mg. Dosis máxima diaria: 200 mg/día. Se recomienda no interrumpir el tratamiento hasta transcurridos 6 meses y reducir lentamente la dosis de mantenimiento durante este período.

Dolor crónico*:*
La dosis debe ser individualizada (25-300 mg diarios). Generalmente una dosis de 25-75 mg diarios es suficiente.

Pacientes de edad avanzada:
En general, los pacientes de edad avanzada pueden responder a dosis inferiores que las recomendadas para los adultos. La dosis inicial recomendada en pacientes de edad avanzada es de 10 mg/día. La dosis se incrementará gradualmente hasta alcanzar los 30-50 mg/día en aproximadamente 10 días desde el inicio del tratamiento y se mantendrá hasta el final del tratamiento.

Insuficiencia hepática/renal
Los antidepresivos tricíclicos deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad avanzada del hígado o de los riñones. La dosis deberá reducirse (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Enuresis nocturna en niños mayores de 5 años cuando las terapias alternativas no se consideran apropiadas.

La dosis recomendada es de 1,7 mg/kg/día.

Edad	Dosis diaria (aproximada)
De 5 a 8 años	20 – 30 mg
De 9 a 12 años	25 – 50 mg
Mayores de 12 años	25 – 75 mg

Se deben tomar una vez al día, por la noche al acostarse, salvo los niños que miccionan pronto en la cama que deberán ingerir una parte de la dosis a media tarde.
La dosis máxima sólo se aplicará en aquellos casos en los que no haya una respuesta al tratamiento dentro de la primera semana. Una vez alcanzada la respuesta deseada, el tratamiento debe continuarse durante 1-3 meses reduciendo gradualmente la dosis hasta alcanzar la de mantenimiento.
No hay experiencia disponible para el uso de Tofranil en enuresis nocturna en niños menores de 5 años

Depresión: En niños y adolescentes no hay evidencia suficiente de seguridad y eficacia en el tratamiento de la depresión, de las crisis de ansiedad y del dolor crónico. Por lo tanto, el uso de Tofranil en niños y adolescentes (0-17 años) no está recomendado.

Forma de administración:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los comprimidos de Tofranil son para uso oral. Los comprimidos deben tomarse enteros con un poco de líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la imipramina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos del grupo de las dibenzoazepinas.
- Tofranil no debe administrarse en combinación, ó 14 días antes o después del tratamiento, con un inhibidor de la MAO (ver sección 4.5). También está contraindicada la administración con inhibidores reversibles selectivos de la MAO, como moclobemida.
- Tofranil no se administrará en el estadio agudo del infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, trastornos de la conducción y antecedentes de trastornos de la conducción.
- Glaucoma
- Hiperplasia prostática, estenosis pilórica y otras estenosis de los sistemas gastrointestinal y genitourinario.
- Porfiria
- Enfermedades hepáticas
- Embarazo confirmado o posible
- Lactancia.
- Pacientes menores de 18 años de edad cuando Tofranil está indicado para depresión

.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos psiquiátricos
Tofranil debe prescribirse a la dosis más baja posible que permita el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente controlados hasta que se produzca esta mejoría. Según la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.
Otras alteraciones psiquiátricas para las que se prescribe Tofranil, pueden también asociarse con mayor riesgo de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años.

En estos pacientes se debe considerar un cambio en la pauta terapéutica, incluida la posibilidad de interrumpir el tratamiento, en particular si estos cambios son graves, si existe un inicio repentino o si el paciente no había presentado estos síntomas antes (ver también "Interrupción del tratamiento" en la sección 4.4).

Un seguimiento cercado de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento, así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de controlar la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Otros efectos psiquiátricos
Algunos pacientes con crisis de angustia experimentan una ansiedad más pronunciada al inicio del tratamiento con antidepresivos tricíclicos (ver sección 4.2). Este paradójico aumento inicial de la ansiedad es más pronunciado durante los primeros días de tratamiento y en general remite a las dos semanas. Ocasionalmente, se ha observado una activación de la psicosis en aquellos pacientes esquizofrénicos que reciben antidepresivos tricíclicos.

Asimismo, se han descrito episodios maníacos o hipomaníacos durante fases depresivas en pacientes con trastorno bipolar afectivo en tratamiento con un antidepresivo tricíclico. En estos casos, podría ser necesario reducir la dosis de Tofranil o discontinuarlo y administrar un fármaco antipsicótico. Una vez remitan estos episodios, se puede reiniciar el tratamiento con dosis bajas de Tofranil.

En pacientes predispuestos y geriátricos, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis (delirios) inducida por fármacos, particularmente de noche, y el uso de fármacos con un efecto anticolinérgico también puede contribuir a estos trastornos. Estas desaparecen a los pocos días de suspender el medicamento.

Trastornos cardiacos y vasculares
Tofranil debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, particularmente en aquellos con insuficiencia cardiovascular, fallo cardiovascular, trastornos de la conducción (bloqueo auriculoventricular de grado I o II) o arritmias, miocardiopatía y, en ancianos debido a la taquicardia y a los efectos hipotensores de esta clase de productos. Se recomienda controlar la función cardiaca, así como realizar un ECG en estos pacientes y los en los pacientes de edad avanzada.

Han aparecido casos aislados de prolongación del intervalo QTc y muy raramente, casos de taquicardia ventricular y de muerte súbita a dosis muy superiores a las terapéuticas de Tofranil que han sucedido sobre todo en sobredosis, pero también, en algunas notificaciones de comedicación que por sí mismas, pueden provocar la prolongación del intervalo QTc.

Cuando se usa con medicamentos que producen síndrome del QT largo/torsades de pointes, puede aumentar el riesgo de desarrollo de síndrome del QT largo o torsades de pointes. Por tanto, no se debe utilizar con estos tipos de medicamentos.

Antes de empezar el tratamiento con Tofranil, se recomienda controlar la presión arterial, ya que los pacientes con hipotensión ortostática o circulación delicada pueden experimentar una bajada de presión sanguínea.

Se debe prestar especial atención a niños con malformación cardíaca congénita con el fin de evitar la aparición de trastornos del ritmo.

Síndrome serotoninérgico
La administración concomitante de imipramina y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o medicamentos que contienen buprenorfina pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.
Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Convulsiones

Tofranil debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia y con otros factores predisponentes p. e. lesión cerebral de variada etiología, administración concomitante de neurolépticos, discontinuación de fármacos con propiedades anticonvulsivantes (p.e. benzodiazepinas) así como al dejar de tomar alcohol, ya que se sabe que los antidepresivos tricíclicos disminuyen el umbral convulsivo. La aparición de ataques parece ser dosis dependiente. Por lo tanto, la dosis total recomendada de Tofranil no debe excederse. Si se producen ataques de convulsiones se interrumpirá el tratamiento.

Como ocurre con otros antidepresivos tricíclicos relacionados, Tofranil sólo deberá administrarse con terapia electroconvulsiva bajo supervisión médica.

Efectos anticolinérgicos

Debido a las propiedades anticolinérgicas de Tofranil, debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de presión intraocular elevada, glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria (p.e. afecciones de la próstata).

La disminución del lagrimeo y la acumulación de secreciones mucosas debido a las propiedades anticolinérgicas pueden causar lesión en el epitelio corneal en pacientes portadores de lentes de contacto.

Poblaciones especiales

Debe actuarse con precaución al administrar antidepresivos tricíclicos a aquellos pacientes con trastornos hepáticos o renales graves y tumores de la medula suprarrenal (p.ej. feocromocitoma, neuroblastoma) ya que pueden experimentar crisis hipertensivas.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertiroidismo o pacientes que están en tratamiento con preparados tiroideos, debido a la posible aparición de efectos cardiacos no deseados.

Es recomendable realizar controles periódicos de los niveles de los enzimas hepáticos en aquellos pacientes con trastornos hepáticos.

Se debe tener cuidado en pacientes con estreñimiento crónico. Los antidepresivos tricíclicos pueden causar íleo paralítico, particularmente en ancianos y en los pacientes confinados en cama.

Se ha observado un incremento de caries dental durante el tratamiento prolongado con antidepresivos tricíclicos. Por lo tanto, se recomienda efectuar controles dentales con regularidad durante el tratamiento prolongado.

Se deben tomar precauciones en pacientes ancianos con mayor sensibilidad a hipotensión ortostática, sedación y posible hipertrofia prostática.

Recuento leucocitario

Aunque se han detectado cambios en el recuento de glóbulos blancos sólo en casos aislados, es necesario realizar recuentos periódicos de células sanguíneas y controlar la aparición de síntomas como fiebre, dolor de garganta, particularmente durante los primeros meses de tratamiento y durante tratamientos prolongados. Dado que el uso de antidepresivos tricíclicos en ocasiones se acompaña de agranulocitosis, es aconsejable realizar recuentos sanguíneos, en particular en caso de fiebre, dolor de garganta y otros síntomas asociados con una infección de tipo gripe.

Anestesia

Antes de administrar anestesia general o local, se deberá advertir al anestesista que el paciente ha estado recibiendo Tofranil (ver sección 4.5.).

Uso concomitante de alcohol

Debe evitarse el uso concomitante de Tofranil con alcohol.

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se deben usar antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de niños o adolescentes menores de 18 años de edad. Los estudios realizados con niños con depresión pertenecientes a este grupo de edad no han demostrado la eficacia de esta clase de fármacos.
Los estudios con otros antidepresivos, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, han señalado un riesgo de suicidio, autolesión y hostilidad asociados con estos fármacos. Este riesgo también se puede producir con los antidepresivos tricíclicos.
Si, en caso de necesidad clínica, de todas formas se toma la decisión de tratar a un niño o adolescente con imipramina, se debe vigilar estrechamente al paciente para detectar la aparición de cualquier síntoma de suicido.
Asimismo, los antidepresivos tricíclicos se asocian con un riesgo de reacciones cardiovasculares adversas en los tres grupos de edad. Debe tenerse en cuenta que no se dispone de datos de seguridad a largo plazo con respecto al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual en adolescentes y niños.

Interrupción del tratamiento
Debe evitarse una interrupción repentina de la medicación debido a posibles reacciones adversas. Si se decide interrumpir el tratamiento, se debe disminuir la medicación gradualmente, tan rápido como se pueda, pero sabiendo que una interrupción brusca puede estar asociada a ciertos síntomas: dolor de cabeza, malestar, vértigo, náuseas, ansiedad, trastornos del sueño (ver sección 4.8 para una descripción de los riesgos de interrupción de Tofranil).

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la MAO:
No administrar imipramina al menos durante dos semanas después de haber interrumpido el tratamiento con inhibidores de la MAO (existe el riesgo de la aparición de síntomas graves como la crisis hipertensiva, hiperpirexia, convulsiones, mioclono, delirio o coma). Se tomarán las mismas precauciones al administrar un inhibidor de la MAO tras el tratamiento previo con Tofranil pamoato. En ambos casos, el tratamiento con Tofranil o un inhibidor de la MAO deberán iniciarse con dosis reducidas, aumentando gradualmente la dosis y vigilando sus efectos (ver sección 4.3).
Existe evidencia que sugiere que Tofranil puede administrarse, después de un corto periodo de 24 horas, tras el uso de un inhibidor de la MAO-A reversible como la moclobemida, pero es necesario observar el periodo de blanqueo de dos semanas si se va a administrar un inhibidor de la MAO-A después del tratamiento con Tofranil.

Tofranil se usará con precaución cuando se administre de manera concomitante con:
- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS):
Los ISRS, tales como fluoxetina, paroxetina, sertralina o citalopram, son potentes inhibidores de CYP2D6. La fluvoxamina es un potente inhibidor de CYP1A2 y un inhibidor moderado de CYP2D6. Por tanto, la coadministración de ISRS y Tofranil puede ocasionar un aumento de exposición y una acumulación de imipramina y desipramina. La co-medicación puede conducir a efectos aditivos sobre el sistema serotoninérgico. La fluoxetina y fluvoxamina puede también aumentar la concentración en plasma de imipramina, con los correspondientes efectos adversos. Por tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Tofranil.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Otros agentes serotoninérgicos*:*
La co-medicación puede conducir a efectos aditivos en el sistema serotoninérgico. El síndrome serotoninérgico posiblemente puede ocurrir cuando la imipramina se administra con co-medicación serotoninérgica, tal como ISRS, ISRNs, antidepresivos tricíclicos o litio (ver sección 4.4).

Productos que contienen buprenorfina
Imipramina debe utilizarse con precaución cuando se coadministra con productos que contienen buprenorfina, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).

Depresores del SNC:
Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto del alcohol y otras sustancias depresoras centrales (p. ej. barbitúricos, benzodiazepinas, o anestésicos generales).

Neurolépticos*:*
La comedicación puede resultar en un incremento de los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos, una disminución del umbral convulsivo, y convulsiones. El uso concomitante con tioridazina puede causar arritmias cardiacas graves.

Antifúngicos orales, terbinafina*:*
La coadministración de Tofranil con terbinafina, un potente inhibidor de CYP2D6, puede producir un aumento de la exposición y acumulación de imipramina y desipramina. Por tanto, pueden ser necesarios ajustes de la dosis de Tofranil cuando se coadministra con terbinafina.

Bloqueantes neuronales adrenérgicos:
Tofranil puede disminuir o anular los efectos antihipertensivos de la guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina y alfametildopa. En aquellos pacientes que requieren comedicación para la hipertensión, deberá recurrirse a medicamentos con un mecanismo de acción diferente (p. ej. Diuréticos, vasodilatadores, o betabloqueantes).

Anticoagulantes:
Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto anticoagulante de los fármacos tipo cumarina debido a su inhibición del metabolismo hepático. Por lo tanto, es aconsejable una cuidadosa monitorización de la protrombina plasmática.

Agentes anticolinérgicos:
Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto de estos fármacos (p.e. fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, antihistamínicos, atropina, biperideno) en el ojo, sistema nervioso central, intestino y vejiga.

Fármacos simpaticomiméticos*:*

Tofranil puede potenciar el efecto cardiovascular de la adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, y fenilefrina (p.e. anestésicos locales). La relación de la imipramina con L-dopa facilita el inicio de hipotensión y arritmias cardiacas.
El paciente también deberá evitar el uso de descongestivos nasales y productos usados para tratar el asma y la polinosis, que contienen sustancias simpaticomiméticas.

Quinidina*:*
No se deberán utilizar antidepresivos tricíclicos en combinación con agentes antiarrítmicos del tipo de la quinidina.

Inductores de las enzimas hepáticas:
Los fármacos que activan el sistema de la enzima hepática mono-oxigenasa (p.e. barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, nicotina, y anticonceptivos orales) pueden acelerar el metabolismo y disminuir

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

las concentraciones plasmáticas de la imipramina, dando como resultado una reducción de su efecto antidepresivo. Los niveles plasmáticos de la fenitoína y carbamazepina pueden aumentar, con los consiguientes efectos adversos. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos. Las fenotiazinas, haloperidol y cimetidina pueden retrasar la excreción, lo que aumenta su concentración en sangre. La unión de imipramina con proteínas plasmáticas se puede reducir mediante la competición con fenitoína, fenilbutazona, ácido acetilsalicílico, escopolamina y fenotiazina.

Cimetidina, metilfenidato*:*
Estos fármacos aumentan las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos, por lo tanto la dosificación de las mismas debe ser reducida.

Estrógenos:
Hay indicios que demuestran que los estrógenos pueden, paradójicamente, reducir los efectos de Tofranil a la vez que pueden causar toxicidad debida a Tofranil.

Fármacos que inducen una prolongación del intervalo QTc:
Se puede producir una prolongación del intervalo QTc y "Torsade de Pointes" con la administración conjunta de imipramina con fármacos que tienen el potencial de prolongar el intervalo QTc (p.e.: tioridazina, cisaprida, cotrimaxazol) (ver sección 4.4).

Bloqueantes del canal del calcio*:*
Verapamilo, diltiazem pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imipramina por interferencia del metabolismo de la imipramina.

Betabloqueantes:
Labetalol y propranolol aumentan la concentración plasmática de Imipramina.

Población pediátrica
No hay datos disponibles

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad
No se dispone de datos

Mujeres en edad fértil

Los estudios realizados en animales sobre los efectos sobre el embarazo y/o el desarrollo embrionario / fetal y/o el desarrollo durante y después del nacimiento son insuficientes. No se conocen riesgos potenciales para el ser humano. No se debe usar a menos que sea necesario. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo
En base a la experiencia en humanos, se sospecha que imipramina puede causar alteraciones en el desarrollo cuando se administra durante el embarazo. Debido a que hay notificaciones de casos aislados de la posible relación entre la administración de un antidepresivo tricíclico y un efecto adverso (alteraciones del desarrollo) en el feto, no debe utilizarse Tofranil durante el embarazo, a no ser que el beneficio supere los riesgos potenciales para el feto.
A pesar de ello, se ha informado de casos en recién nacidos cuyas madres habían estado tomando antidepresivos tricíclicos hasta antes del parto, que mostraron síntomas de abstinencia, tales como disnea, letargo, cólico, irritabilidad, hipotensión o hipertensión, temblor o espasmos, durante las primeras horas o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

días. Para evitar tales síntomas, Tofranil debería retirarse gradualmente, si es posible, al menos 7 semanas antes de la fecha calculada para el parto.

Lactancia
Imipramina y su metabolito desmetilimipramina se excretan con la leche materna. No hay suficiente información sobre los efectos de imipramina en recién nacidos. Debería retirarse gradualmente el tratamiento con Tofranil o recomendarse la supresión de la lactancia materna durante el tratamiento con Tofranil.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tofranil puede producir visión borrosa, somnolencia,sedación, mareos, entumecimiento y otros síntomas del SNC. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas. Se debe avisar a los pacientes de que el alcohol y otras sustancias pueden potenciar estos efectos

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son generalmente leves y pasajeras, y suelen desaparecer con la continuación del tratamiento o con una reducción de la dosis. No siempre tienen correlación con los niveles plasmáticos del fármaco o la dosis. Es a menudo difícil distinguir ciertas reacciones adversas de aquellos síntomas propios de la depresión como fatiga, trastornos del sueño, agitación, ansiedad, estreñimiento y sequedad de boca. Si ocurren reacciones psiquiátricas o neurológicas graves, se deberá suspender el tratamiento con Tofranil

Los pacientes de edad avanzada son particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos o cardiovasculares. Su capacidad para metabolizar y eliminar sustancias puede estar reducida, lo que conlleva un riesgo de aumento de concentraciones plasmáticas a dosis terapéuticas (ver sección 4.2 y sección 5.2).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones (Tabla 1) adversas están clasificadas por frecuencias, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (³1/10), Frecuentes (³1/100 a <1/10), Poco frecuentes (³1/1.000 a <1/100), Raras (³1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la Sangre y Sistema linfático	
Muy raras:	Depresión medular con leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras:	Reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos	
Muy raras:	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Aumento de peso anormal
Frecuentes:	Anorexia nerviosa
Muy raras:	Aumento de azúcar en sangre, disminución de azúcar en sangre, disminución de peso
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Nerviosismo, euforia, inquietud, confusión, delirio, alucinaciones, ansiedad, agitación, manía, hipomanía, alteraciones de la libido, trastornos del sueño, desorientación
Raras:	Trastornos psiquiátricos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy raras:	Agresión
No conocida:	Comportamiento y pensamientos suicidas[1]
Trastornos del Sistema Nervioso	
Muy frecuentes:	Temblor
Frecuentes:	Vértigo,mareos, cefaleas, sedación, somnolencia, parestesias
Raras:	Convulsiones
Muy raras:	Mioclonias, trastornos extrapiramidales, ataxia, trastornos del habla, disartria, discinesias, síndrome serotoninérgico (en tratamiento combinado), ictus en evolución, síncope
No conocidos: Trastornos oculares	Disgeusia
Frecuentes:	Visión borrosa, trastornos de la acomodación visual, disminución del lagrimeo, ojo seco
Muy raras:	Midriasis, glaucoma
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes: Muy raras:	Vértigo Tinnitus
Trastornos cardiacos	
Muy frecuentes:	Taquicardia sinusales, cambios en el ECG (p.ej. cambios en ST y T)
Frecuentes:	Arritmias, palpitaciones, trastornos de la conducción (p.ej. ensanchamiento del complejo QRS, cambios en PQ, bloqueo de rama)
Muy raras:	Insuficiencia cardiaca, fallo cardíaco,prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, Torsade de Pointes, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes:	Sofocos, hipotensión ortostática
Muy raras:	, Vasoespasmos,
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras:	Alveolitis alérgica (con o sin eosinofilia)
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes:	Sequedad de boca, estreñimiento
Frecuentes:	Náuseas, vómitos
Muy raras:	Íleo paralítico, estomatitis, trastornos abdominales, úlceras en la lengua, caries dental
No conocida:	Disgeusia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Cambios en la función hepática
Muy raras:	Hepatitis con o sin ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Hiperhidrosis
Frecuentes:	Dermatitis alérgica, erupción, urticaria
Muy raras:	púrpura, petequias,prurito, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, hiperpigmentación en la piel
Trastornos renales y urinarios	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes:	Problemas de micción
Muy raras:	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy raras:	Ginecomastia, galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Fatiga
Muy raras	Astenia, edema (local o generalizado), pirexia, muerte súbita.
Exploraciones: Muy frecuentes Frecuentes: Muy raras	 <u>Electrocardiograma anormal (p. ej., cambios en las ondas ST y T)</u> <u>Anomalías en la prueba de función hepática</u> <u>Glucemia anormal, pérdida de peso, electroencefalograma anormal, QT prolongado, hipertensión</u>

1 Se han comunicado casos de comportamiento y pensamientos suicidas durante el tratamiento con Tofranil o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

<u>Síntomas de retirada</u>
Pueden aparecer los siguientes síntomas tras la interrupción o disminución brusca de la dosis: nauseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, dolor de cabeza, nerviosismo, irritabilidad, vértigo y malestar ansiedad, Por tanto, se recomienda reducir gradualmente las dosis de imipramina cuando el tratamiento ya no es necesario (ver sección 4.4). También se han observado casos de impotencia.

Se han notificado algunos casos muy raros de miocardiopatía.
Efectos relacionados con la naturaleza real de la enfermedad depresiva:

- Inhibición psicomotora elevada, con riesgo de suicidio
- Cambios del estado de ánimo con aparición de episodios maníacos
- Reaparición de delirio en pacientes psicóticos
- Manifestación paroxística de la ira.

<u>Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento:</u>

<u>Fracturas óseas</u>
Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC.
El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

<u>Notificación de sospechas de reacciones adversas</u>
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Los signos y síntomas de la sobredosis con Tofranil son similares a aquellos observados con otros antidepresivos tricíclicos. Las principales complicaciones constituyen las anormalidades cardíacas y los trastornos neurológicos.
<u>Síntomas</u>
Los síntomas por lo general aparecen a las 4 horas de la administración y alcanzan la máxima gravedad a las 24 horas. Debido a la absorción retardada (aumento del efecto anticolinérgico debido a la sobredosificación), larga semivida, y reciclaje enterohepático del fármaco, el paciente puede estar en peligro durante 4 a 6 días.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pueden presentarse los siguientes síntomas:
Sistema Nervioso Central:somnolencia, mareo, estupor, coma, ataxia, inquietud, nerviosismo, agitación, hiperreflexía, rigidez muscular y movimientos coreoatetoides, convulsiones, entumecimiento y síndrome serotoninérgico.

Sistema Cardiovascular: hipotensión, taquicardia, arritmias, trastornos de la conducción, shock, insuficiencia cardíaca en casos muy raros paro cardíaco.
Pueden también ocurrir depresión respiratoria, cianosis, vómitos, fiebre, midriasis, sudoración, y oliguria o anuria, hipotermia, boca seca y estreñimiento.
En casos aislados, se ha notificado en casos de sobredosis prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes y muerte.

Tratamiento
No hay un antídoto específico, y el tratamiento es esencialmente sintomático y de soporte.

Cualquier persona bajo sospecha de haber ingerido una sobredosis de Tofranil, particularmente si es un niño, debe ser hospitalizada y mantenida bajo estrecha vigilancia por lo menos durante 72 horas.

Realizar un lavado gástrico e inducir el vómito lo más pronto posible si el paciente está consciente. Si no lo está, se asegurará la respiración mediante la intubación endotraqueal antes de comenzar el lavado y no se provocará el vómito. Estas medidas se recomiendan hasta las 12 horas o incluso más que siguen a la sobredosis, dado que el efecto anticolinérgico del fármaco puede retrasar el vaciado gástrico. La administración de carbón activado puede contribuir a reducir la absorción del fármaco.

El tratamiento de los síntomas se basa en los métodos modernos de cuidado intensivo, con el control continuo de la función cardiaca, los gases hemáticos y los electrolitos, teniendo en cuenta la posible necesidad de medidas de emergencia como terapéutica anticonvulsiva, respiración artificial, implante de un marcapasos temporal, expansor de plasma, administración de dopamina o dobutamina mediante goteo intravenoso y reanimación En caso de sobredosis de Tofranil no es recomendable el empleo de fisostigmina ya que podría producirse bradicardia grave, asistolia y convulsiones. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal son ineficaces debido a las bajas concentraciones plasmáticas de Tofranil.

Población pediátrica

En niños, la ingesta accidental de cualquier cantidad del fármaco debe considerarse grave y potencialmente mortal

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidepresivo. Inhibidores no selectivos de la recaptación de las monoaminas, imipramina, código ATC: N06AA02

Mecanismo de acción
La imipramina tiene varias propiedades farmacológicas, como propiedades alfa-adrenolítica que pueden producir hipotensión ortostática (ver sección 4.4.), propiedades antihistamínicas, propiedades anticolinérgicas central y periférica que pueden dar lugar a efectos no deseados, e inhibidor del receptor 5HT. Se cree que la actividad terapéutica principal se basa en su capacidad de inhibir la recaptación neuronal de la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT) en la misma proporción, por lo que se conoce como un inhibidor de la recaptación “mixto”.
A menudo la mejoría específica en el estado de ánimo se produce más tarde que las mejorías de los síntomas tales como ralentización ideomotora, insomnio o ansiedad. Esto debe tenerse en cuenta antes de detener el tratamiento a efectos de ineficacia y a la hora de ajustar las dosis eficaces.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La imipramina hidrocloruro se absorbe rápidamente y casi completamente del tracto gastrointestinal. La ingesta de alimentos no ejerce ningún efecto sobre la absorción y la biodisponibilidad. Durante su primer paso hepático, la imipramina administrada por vía oral se transforma parcialmente en su metabolito activo desmetilimipramina, metabolito que también posee actividad antidepresiva.
La biodisponibilidad de imipramina tiene una gran variabilidad interindividual (de 25 a 50% aproximadamente). Debido a la existencia del efecto significativo de primer paso hepático, la biodisponibilidad de la imipramina se reduce aproximadamente un 50% cuando se administra por vía oral frente a la administración por vía parenteral.

La administración oral de 50 mg tres veces al día durante 10 días produce concentraciones plasmáticas medias de imipramina y desmetilimipramina en el estado de equilibrio que fluctúan entre 33-85 ng/ml para imipramina y 43-109 ng/ml para desmetilimipramina.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas es del 86% aproximadamente.
Las concentraciones de imipramina en el líquido cefalorraquídeo y en el plasma están muy relacionadas
El volumen aparente de distribución medio es de aproximadamente 21 l/kg del peso. El aclaramiento plasmático total de imipramina, calculada tras la administración por vía intravenosa, es 1 l/min. La imipramina atraviesa la barrera hematoencefálica.
La imipramina y su metabolito desmetilimipramina pasan a leche materna en concentraciones similares a las del plasma.

Biotransformación
La imipramina se metaboliza extensamente en el hígado, que desempeña un papel fundamental primero por el efecto de primer paso hepático y después por la biotransformación. que explica la elevada tasa de aclaramiento en plasma que está relacionada con el flujo sanguíneo hepático (1,5 l/min) y el bajo porcentaje de componentes activos presentes en la orina.

En principio, la imipramina se desmetila a la forma de N-desmetilimipramina (desipramina) (metabolito activo), mediante CYP3A4, CYP2C19, y CYP1A2. La imipramina y desipramina sufren hidroxilación, catalizada por CYP2D6 a la forma de 2-hidroximipramina (metabolito activo) y 2-hidroxidesipramina (metabolito activo). Las dos vías metabólicas están bajo control genético.

El metabolito activo principal, la desmetilimipramina o desipramina, tiene una vida media ligeramente más alta que la de la molécula parental. La hidroxilación de estas dos moléculas produce otros metabolitos activos, que se inactivan mediante conjugación con ácido glucurónico, lo que da lugar a sustancias hidrosolubles que se eliminan en la orina o la bilis.

Eliminación
La vida media de eliminación en plasma de imipramina varia de un sujeto a otro entre 9 y 20 horas.
Un 80 % se excreta por la orina y aproximadamente un 20% con las heces, principalmente como metabolitos inalterados.

La cantidad de imipramina inalterada y del metabolito activo desmetilimipramina, que se excreta por orina, es casi el 5% y del 6%, respectivamente. Sólo se excretan pequeñas cantidades por las heces.
Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, debido a un reducido aclaramiento metabólico, las concentraciones plasmáticas de imipramina son más altas, la biodisponibilidad sistémica es mayor y se recomienda administrar dosis de imipramina menores que las que se administran en otros grupos de edad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica
En niños el aclaramiento medio y la vida media de eliminación no difiere significativamente de los controles en adultos, pero la variabilidad entre pacientes es alta.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal grave, no se producen cambios en la excreción renal de la imipramina y sus metabolitos no conjugados biológicamente activos, Sin embargo, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio de los metabolitos conjugados, que se consideran biológicamente inactivos, es elevada. La importancia clínica de este hallazgo se desconoce.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Imipramina no tiene efectos mutagénicos o carcinogénicos. Mediante estudios en cuatro especies (ratón, rata, conejo y mono) se llegó a la conclusión que la imipramina administrada oralmente no presenta potencial teratogénico.

Los experimentos realizados con altas dosis de imipramina administrada por vía parenteral condujeron a una toxicidad materna grave y efectos embriotóxicos. Por ello no hay resultados concluyentes de efectos teratogénicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

: sílice coloidal,

almidón de maíz,
ácido esteárico,
talco,
estearato de magnesio,
hipromelosa,
acetato de vinilpirrolidona,
dióxido de titanio (E171),
povidona, polietilenglicol,
celulosa microcristalina,
rojo óxido de hierro (E172),
sacarosa,
lactosa.
glicerol (E422) (dosis de 10 mg y 25 mg)

.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Tofranil 10mg: 3 años
Tofranil 25 mg: 2 años
Tofranil 50 mg: 5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Tofranil 10 mg: No requiere condiciones especiales de conservación.
Tofranil 25 mg: Conservar por debajo de 25ºC.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tofranil 50 mg: No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tofranil 10mg: blister Alu/PVC/PE/PVDC conteniendo 60 comprimidos recubiertos
Tofranil 25 mg: blister Alu/PVC conteniendo 50 comprimidos recubiertos
Tofranil 50 mg: blister Alu/PVC conteniendo 30 comprimidos recubiertos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna precaución especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublín 4, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tofranil 10 mg comprimidos recubiertos: Nº Reg. 40.366
Tofranil 25 mg comprimidos recubiertos: Nº Reg. 31.004
Tofranil 50 mg comprimidos recubiertos: Nº Reg. 48.384

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios