

## 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 hidrocioruro.

Excipientes: sacarosa 28,20 mg, lactosa 32,25 mg.

Tofranil 25 mg comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de imipramina hidrocioruro.

Excipientes: sacarosa 16,50 mg, lactosa 17,25 mg.

Tofranil 50 mg comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de imipramina hidrocioruro.

Excipientes: sacarosa 40,60 mg, lactosa 35,00 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos (comprimidos)

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos

- Depresión.
- Crisis de Ansiedad
- Dolor Crónico

##### Niños y adolescentes

- Enuresis nocturna (en edades superiores a los 5 años donde las terapias alternativas no se consideran apropiadas, y cuando se descarte una causa orgánica).

No hay experiencia disponible para el uso de Tofranil en enuresis nocturna en niños menores de 5 años.

- 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.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La posología y la forma de administración deben ser determinadas individualmente y adaptadas a las condiciones del paciente. En principio, siempre debe estar dirigida a conseguir el efecto óptimo con la dosis más baja posible e ir incrementándola con precaución, especialmente en adolescentes y en personas de edad avanzada, ya que suelen presentar una respuesta más marcada a Tofranil que los pacientes incluidos en grupos de edad intermedia.

*Depresión y síndromes depresivos:*

- Régimen ambulatorio: Se iniciará con una dosis de 25 mg de una a tres veces al día. La dosis diaria se incrementará gradualmente hasta 150-200 mg; deberá alcanzarse al final de la primera semana y se mantendrá esta dosis hasta conseguir una clara mejoría. A continuación, se irá reduciendo de forma gradual hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, determinada individualmente, que es en general 50-100 mg diarios.
- Régimen hospitalario: Se iniciará con dosis de 25 mg tres veces al día. La dosis diaria se irá incrementando paulatinamente a razón de 25 mg diarios, hasta alcanzar los 200 mg 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. Cuando se observe una clara mejoría, la dosis de mantenimiento se determinará de acuerdo a las necesidades (generalmente 100 mg diarios).

#### *Crisis de angustia*

Iniciar el tratamiento con un comprimido recubierto de 10 mg al día de Tofranil. Según se tolere la medicación, la dosis aumentará hasta lograr la respuesta deseada. La dosis diaria requerida varía mucho de un individuo a otro y fluctúa entre 75-150 mg. Si es necesario puede incrementarse hasta 200 mg. Se recomienda no interrumpir el tratamiento hasta transcurridos 6 meses y reducir lentamente la dosis de mantenimiento durante este período.

#### *Síndrome doloroso crónico:*

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

#### *Pacientes de edad avanzada:*

Se iniciará el tratamiento con dosis de 10 mg de Tofranil comprimidos recubiertos al día; en el lapso de 10 días se alcanzará la dosis óptima que estará entre los 30-50 mg diarios y se mantendrá hasta el final del tratamiento.

#### Población pediátrica

##### *Niños y adolescentes:*

Enuresis nocturna (sólo para niños mayores de 5 años, donde 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

La dosis máxima sólo se aplicará en aquellos casos en los que no haya una respuesta al tratamiento dentro de la primera semana. Habitualmente, los comprimidos recubiertos se tomarán de una sola vez después de cenar, pero los niños que miccionan pronto en la cama deberán ingerir una parte de la dosis a media tarde. 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 datos disponibles en niños menores de 5 años.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la imipramina o a alguno de los excipientes o hipersensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos del grupo de las dibenzazepinas.

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.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Un seguimiento cercano 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 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. 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, trastornos de la conducción (bloqueo auriculoventricular de grado I o II) o arritmias. 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.

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.

##### *Síndrome serotoninérgico*

Debido al riesgo de toxicidad serotoninérgica, es aconsejable seguir las dosis recomendadas y cualquier aumento de la dosis debería realizarse con precaución si se administra junto con otros agentes serotoninérgicos. El síndrome serotoninérgico, con síntomas tales como la hiperpirexia, mioclonos, agitación, convulsiones, delirio y coma, posiblemente puede ocurrir cuando se administra la imipramina concomitantemente con medicación serotoninérgica, tal como los inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (ISRSs), serotonina e inhibidores de la recaptación de la noradrenalina (ISRNs), antidepresivos tricíclicos o litio (ver sección 4.5).

#### *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 neurolepticos, 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. 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.

#### *Tratamiento en 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.

#### *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.

#### *Anestesia*

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

#### *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 (ver sección 4.8 para una descripción de los riesgos de interrupción de Tofranil).

Información importante sobre algunos componentes de Tofranil

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción 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, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción 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 Tofranil 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, mioclonos, 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.

*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-medificación 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.

*Otros agentes serotoninérgicos:* La co-medificación puede conducir a efectos aditivos en el sistema serotoninérgico. El síndrome serotoninérgico posiblemente puede ocurrir cuando la imipramina se administra con co-medificación serotoninérgica, tal como ISRS, ISRNs, antidepresivos tricíclicos o litio (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 comedificación 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 cardíacas 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 comedificación para la hipertensión, deberá recurrirse a medicamentos con un mecanismo de acción diferente (p. ej. 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).

*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 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.

*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 propranol aumentan la concentración plasmática de Imipramina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

##### *Mujeres en edad fértil*

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

##### *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 sedación, mareos. 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 ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Infecciones e infestaciones

Muy raras: Caries dentales                      Muy raras: Caries dentales

##### Trastornos de la Sangre y Sistema linfático

Muy raras: leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia

##### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones anafilácticas

##### Trastornos endocrinos

Muy raras: Secreción inadecuada de la hormona antidiurética

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento de peso

Frecuentes: Anorexia

Muy raras: Aumento de azúcar en sangre, disminución de azúcar en sangre, disminución de peso

##### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Inquietud, confusión, delirio, alucinaciones, ansiedad, agitación, manía, hipomanía, alteraciones de la libido, trastornos del sueño, desorientación

Raras: Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Agresión

No conocida: Comportamiento y pensamientos suicidas<sup>1</sup>

##### Trastornos del Sistema Nervioso

Muy frecuentes: Temblor

Frecuentes: Vértigo, cefaleas, somnolencia, parestesias

Raras: Convulsiones

Muy raras: Mioclonias, trastornos extrapiramidales, ataxia, discinesias, cambios en EEG

##### Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa, trastornos de la acomodación visual, disminución del lagrimeo

Muy raras: Midriasis, glaucoma

##### Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: 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, prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, Torsade de Pointes
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes:	Sofocos, hipotensión ortostática
Muy raras:	Púrpura, petequias, vasoespasmos, aumento de la presión arterial
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
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:	Prurito, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, hiperpigmentación en la piel
Trastornos renales y urinarios	
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.

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).

#### Síntomas de retirada

Pueden aparecer los siguientes síntomas tras la interrupción o disminución brusca de la dosis: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, dolor de cabeza, nerviosismo, ansiedad, (ver sección 4.4).

#### Fracturas óseas

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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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



#### 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. En los niños la ingesta accidental de cualquier cantidad debe ser considerada como grave y potencialmente fatal.

##### Signos y síntomas

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.

Pueden presentarse los siguientes síntomas:

*Sistema Nervioso Central:* mareo, estupor, coma, ataxia, inquietud, agitación, hiperreflexía, rigidez muscular y movimientos coreoatetoides, convulsiones, síndrome serotoninérgico.

*Sistema Cardiovascular:* hipotensión, taquicardia, arritmias, trastornos de la conducción, en casos muy raros paro cardíaco.

Pueden también ocurrir depresión respiratoria, cianosis, vómitos, fiebre, midriasis, sudoración, y oliguria o anuria.

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 cardíaca, 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.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidepresivo tricíclico. Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y de serotonina, código ATC: N06AA02

Mecanismo de acción

La imipramina tiene varias propiedades farmacológicas, como propiedad alfa-adrenolítica, antihistamínica, anticolinérgica, e inhibidor del receptor 5HT. Sin embargo, 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). La imipramina inhibe la recaptación de la NA y de la 5-HT en la misma proporción, por lo que se conoce como un inhibidor de la recaptación “mixto”.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La imipramina pamoato se absorbe rápidamente y casi completamente del tracto gastrointestinal. El alimento no ejerce ningún efecto sobre la absorción y la biodisponibilidad. Durante su primer paso hepático se transforma parcialmente en desmetilimipramina, metabolito que también posee actividad antidepresiva. La administración oral de 50 mg tres veces al día durante 10 días, produce concentraciones de imipramina y desmetilimipramina en el estado de equilibrio que fluctúan entre 33-85 ng/ml y 43-109 ng/ml respectivamente.

### 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 es de aproximadamente 21 l/kg del peso. La imipramina y su metabolito desmetilimipramina pasan a leche materna en concentraciones similares a las del plasma.*

### Metabolismo

La imipramina se metaboliza extensamente en el hígado. En principio, la imipramina se Ndesmetila 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.

### Eliminación

La imipramina se elimina de la sangre con una semivida de 19 h.

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.

### Características de los pacientes

En pacientes geriátricos, debido a un reducido aclaramiento metabólico, las concentraciones plasmáticas de imipramina son más altas.

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

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**

TOFRANIL 10 mg

Excipientes: sílice coloidal, glicerol (E422), 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.

TOFRANIL 25 mg

Excipientes: sílice coloidal, glicerol (E422), 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.

TOFRANIL 50 mg

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.

### **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 25 mg: Conservar por debajo de 25°C

### **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 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: N° Reg. 40.366

TOFRANIL 25 mg: N° Reg. 31.004

TOFRANIL 50 mg: N° Reg. 48.384

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

Junio 2013

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero2018