



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **0519**

BUENOS AIRES, **21 ENE 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021447-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TOFRANIL 10 Y 25 mg / IMIPRAMINA CLORHIDRATO 10,00mg y 25,00mg (para grageas), TOFRANIL PM / IMIPRAMINA PAMOATO 112,5mg (equivalente a 75mg de clorhidrato de imipramina) (para cápsulas) autorizado por el Certificado N° 23.412.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 213 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

 MB



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICION Nº

0519

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 58 a 147 para la Especialidad Medicinal denominada TOFRANIL 10 Y 25 mg / IMIPRAMINA CLORHIDRATO 10,00mg y 25,00mg (para grageas), TOFRANIL PM / IMIPRAMINA PAMOATO 112,5mg (equivalente a 75mg de clorhidrato de imipramina) (para cápsulas) propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A anulando los anteriores.

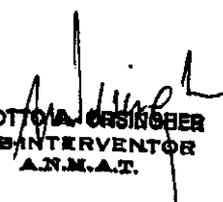
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 23.412 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

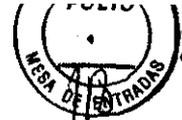
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-021447-10-8

DISPOSICION Nº

0519


DR. OTTO A. CASINGER
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

0519

TOFRANIL® PM

PAMOATO DE IMPRAMINA

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico Lista IV

Industria Brasileña

FORMULA

Cada cápsula contiene:

Pamoato de imipramina112,5 mg
(equivalente a 75 mg de clorhidrato de imipramina)
Excipientes: almidón de maíz, talco; estearato de magnesio.....c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo. Código ATC N06A02

INDICACIONES

Trastorno depresivo mayor (DSM IV).

Ataques de pánico.

Trastorno por dolor crónico asociado a factores psicológicos o enfermedad médica (DSM IV).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Antidepresivo tricíclico. Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas).

Farmacocinética

Absorción: el clorhidrato de imipramina se absorbe en forma rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal. Los alimentos no ejercen ningún efecto sobre su absorción o biodisponibilidad. La imipramina administrada por vía oral sufre un metabolismo de primer paso hepático durante el cual se transforma en desmetilimipramina, un metabolito que posee también actividad antidepresiva.

Luego de la administración oral de 75 mg de Tofranil® PM, dentro de las 4 horas se alcanzan concentraciones promedio en el estado de equilibrio de 23,0 ng/mL.

La biodisponibilidad sistémica del pamoato de imipramina es un 20% más baja que el clorhidrato de imipramina. Cuando se cambia de Tofranil® cápsulas recubiertas a cápsulas de Tofranil® PM o viceversa, se deberá tener en cuenta esta diferencia en el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC).

Distribución: Casi el 86% de la imipramina se une a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones de imipramina en el líquido cefalorraquídeo y el plasma se hallan estrechamente correlacionadas. El volumen de distribución aparente es de aproximadamente 21 L/Kg de peso. Tanto la imipramina como su metabolito la

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elea Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderad#

0579

desmetilimipramina pasan a la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas.

Biotransformación: La imipramina se metaboliza en forma casi completa en el hígado. Es primariamente N-desmetilada a la forma N-desmetil imipramina (desipramina) por los CYP3A4, CYP2C19 y CYP1A2. La imipramina y la desipramina sufren hidroxilación catalizada por el CYP2D6 a las formas 2-hidroxiimipramina y 2-hidroxidesipramina. Ambas vías metabólicas están bajo control genético.

Eliminación: La imipramina se elimina de la sangre con una vida medio promedio de 19 horas. Cerca del 80% se excreta por orina y el 20% en las heces, principalmente en forma de metabolitos inactivos. La excreción urinaria de la imipramina y de su metabolito activo la desmetilimipramina es de aproximadamente un 5% y 6% respectivamente. Sólo pequeñas cantidades se eliminan por materia fecal.

Características en los pacientes

Debido al clearance metabólico reducido, las concentraciones plasmáticas de imipramina son mayores en pacientes ancianos que en pacientes jóvenes.

En pacientes con insuficiencia renal severa, no se presentan cambios en la cinética de excreción renal de la imipramina y sus metabolitos biológicamente activos no conjugados. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de los metabolitos conjugados, los cuales son considerados biológicamente inactivos, son elevados. La significancia clínica de este hallazgo es desconocida.

Datos de toxicidad preclínica

La imipramina no presenta potencial mutagénico ni carcinogénico. Estudios en 4 especies (ratón, rata, conejo y mono) llevaron a la conclusión de que la imipramina administrada en forma oral no posee potencial teratogénico. Experimentos con altas dosis de imipramina administradas en forma parenteral resultaron principalmente en toxicidad materna severa y efectos embriotóxicos, siendo inconcluyentes con respecto a los efectos teratogénicos.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Las cápsulas de Tofranil® PM sólo serán utilizadas si la dosis diaria requerida es igual o mayor a 75 mg.

La posología y el método de administración deben adaptarse al cuadro individual del paciente. El objetivo es lograr un efecto óptimo en tanto se mantienen las dosis tan bajas como sea posible, incrementándolas con precaución, en particular en pacientes de edad avanzada o en adolescentes, quienes por lo general muestran una mayor respuesta a Tofranil® PM que los pacientes del grupo etario intermedio.

Debido a esto es recomendable iniciar el tratamiento con Tofranil® grageas en dosis de 10 mg ó 25 mg. Ver información correspondiente a estas formas de dosificación y "ADVERTENCIAS".

Se podrán administrar dosis de Tofranil® PM mayores a 75 mg/día en un esquema de una vez al día, una vez que se haya establecido la dosificación óptima. La dosis diaria puede ser administrada antes de acostarse. En algunos pacientes puede ser necesario administrar Tofranil® en dosis divididas.

Trastorno depresivo mayor (DSM IV).

Pacientes ambulatorios: Comenzar el tratamiento con Tofranil® grageas 25 mg 1 a 3 veces por día (ver la información correspondiente a esta forma de dosificación). La dosis podrá



elevarse gradualmente a 150-225 mg por día. La dosis de mantenimiento, que debe ser individualizada reduciendo con precaución la dosificación, es generalmente menor o igual a 100 mg/día. Si la dosis diaria requerida es mayor o igual a 75 mg, se podrán utilizar las cápsulas de Tofranil® PM.

Pacientes hospitalizados: Comenzar el tratamiento con una cápsula de Tofranil® PM de 75 mg una vez por día. Aumentar gradualmente hasta alcanzar una dosis de 225 mg y mantener esta dosis hasta observar una mejoría del cuadro. En casos severos, la dosis puede ser incrementada hasta 300 mg/día. Una vez que se ha instaurado una clara mejoría debe determinarse la dosis de mantenimiento, de acuerdo con los requerimientos individuales del paciente (por lo general 100-150 mg por día). Si se requieren menores dosis o un ajuste de la dosificación más preciso se podrán utilizar las grageas de Tofranil®.

Ataques de pánico: Administrar inicialmente 1 gragea de 10 mg por día. Según cómo sea tolerada la medicación, elevar la dosis hasta la obtención de la respuesta deseada. La dosis diaria requerida varía ampliamente de un paciente a otro, entre 75 y 150 mg. De ser necesario, se la puede incrementar a 225 mg. Es aconsejable no interrumpir el tratamiento durante 6 meses. Durante este tiempo debe reducirse lentamente la dosis de mantenimiento.

Si la dosis diaria requerida es igual o mayor a 75 mg, se podrán utilizar las cápsulas de Tofranil® PM.

Trastorno por dolor crónico asociado a factores psicológicos o enfermedad médica (DSM IV).

La dosis debe ser individualizada (25-300 mg por día). Por lo general es suficiente una dosis diaria de 25-75 mg. Si la dosis diaria requerida es igual o mayor a 75 mg, se podrán utilizar las cápsulas de Tofranil® PM.

Pacientes de edad avanzada: Comenzar el tratamiento con 1 gragea de 10 mg por día. Elevar la dosis de manera gradual a 30-50 mg por día (nivel óptimo), nivel que debería ser alcanzado después de aproximadamente 10 días y luego mantenido hasta la finalización del tratamiento. Generalmente no es necesario administrar más de 75 mg/día en estos pacientes. Si la dosis diaria requerida es de 75 mg, se podrán utilizar las cápsulas de Tofranil® PM.

Niños y adolescentes

Las cápsulas de Tofranil® PM no deberán ser utilizadas en niños y adolescentes debido al elevado potencial de sobredosis aguda por las altas dosis contenidas en las cápsulas.

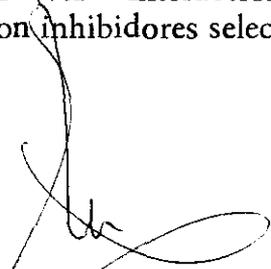
CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la imipramina y a cualquiera de los excipientes, o sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos del grupo de las dibenzoazepinas.

Tofranil® PM no debe administrarse en combinación con un inhibidor de la MAO o en el lapso de 14 días antes o después del tratamiento con éste (ver "Interacciones") Asimismo, se halla contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores selectivos y reversibles de la MAO-A, tales como la moclobemida.

Infarto de miocardio reciente.

ADVERTENCIAS


 Novartis Argentina S.A.
 Färm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Cta. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Las cápsulas de Tofranil® PM no deberán ser utilizadas en niños y adolescentes debido al elevado potencial de sobredosis aguda por las altas dosis contenidas en las cápsulas.

0519

Riesgo de suicidio

El riesgo de suicidio es inherente a la depresión severa y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. Los pacientes con trastornos depresivos, tanto adultos como pediátricos, pueden sufrir un empeoramiento de su depresión y/o tendencia suicida u otros síntomas psiquiátricos, estén o no bajo medicación antidepresiva. Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en estudios a corto plazo en niños, adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años de edad con trastornos depresivos y otros cuadros psiquiátricos.

Todos los pacientes que estén siendo tratados con Tofranil® PM por cualquier indicación deberán ser monitoreados en forma estrecha a fin de detectar cualquier empeoramiento clínico, tendencia suicida u otros síntomas psiquiátricos, especialmente durante la fase inicial de la terapia o ante un cambio de dosis. En estos pacientes, se deberá considerar una modificación del régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, especialmente si los cambios son severos, de comienzo abrupto o no son parte de la sintomatología habitual del paciente. Se deberá advertir a los familiares o cuidadores tanto de los pacientes pediátricos como adultos que estén siendo tratados con antidepresivos por cuadros psiquiátricos como no psiquiátricos, acerca de la necesidad de estar atentos a los cambios o aparición de otros síntomas psiquiátricos (ver "REACCIONES ADVERSAS"), así como también la aparición de ideas o comportamiento suicidas.

Se debe realizar la prescripción de Tofranil® PM por la menor cantidad posible adecuada al mejor tratamiento del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Otros efectos psiquiátricos

Muchos pacientes con trastorno de pánico experimentan una ansiedad más marcada al comienzo del tratamiento con antidepresivos tricíclicos (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION"). Este paradójico incremento inicial de la ansiedad es más pronunciado durante los primeros días de tratamiento y por lo general cede en el término de 2 semanas.

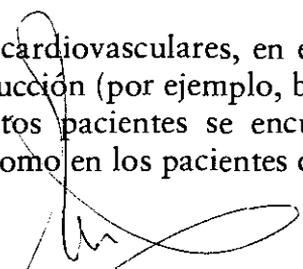
Ocasionalmente se ha observado la activación de una psicosis en pacientes esquizofrénicos que reciben antidepresivos tricíclicos.

Asimismo, se han informado episodios hipomaniacos o maniacos durante una fase depresiva en pacientes con trastornos afectivos bipolares que recibían tratamiento con un antidepresivo tricíclico. En tales casos puede ser necesario reducir la dosis de Tofranil® PM o retirarlo y administrar un agente antipsicótico. Una vez que estos episodios han cedido, puede reinstalarse -de ser necesario- un tratamiento a bajas dosis con grageas de Tofranil®.

En pacientes predispuestos y de edad avanzada, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis farmacógenas (delirantes), en particular por la noche. Ellas desaparecen en el lapso de unos pocos días luego de haber sido retirada la droga.

Trastornos cardiovasculares

Particular precaución se indica en pacientes con trastornos cardiovasculares, en especial aquellos con insuficiencia cardiovascular, trastornos de conducción (por ejemplo, bloqueo aurículo-ventricular de grados I a III) o arritmias. En estos pacientes se encuentran indicados el monitoreo de la función cardíaca y el ECG, así como en los pacientes de edad avanzada.


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Se han informado de casos aislados de prolongación del QTc y muy raros casos de taquicardia ventricular y muerte súbita inexplicable a dosis supraterapéuticas de Tofranil®, las que ocurrieron primariamente asociadas a sobredosis, aunque también en algunos reportes de medicación concomitante, que de por sí pueden provocar un intervalo QTc prolongado (por ej. Tioridazina).

Antes de dar inicio al tratamiento con Tofranil® PM, es aconsejable controlar la presión arterial, dado que los pacientes con hipotensión postural o una circulación lábil pueden experimentar un descenso en la presión arterial.

Síndrome serotoninérgico

Debido al riesgo de toxicidad serotoninérgica, se aconseja adherirse a las dosis recomendadas y realizar cualquier aumento de dosis con precaución si se está coadministrando cualquier otro agente serotoninérgico. El síndrome serotoninérgico, con síntomas tales como hiperpirexia, mioclonías, agitación, convulsiones, *delirium* y coma, puede ocurrir cuando se administra imipramina junto con co-medicaciones serotoninérgicas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o litio (ver "Interacciones").

Convulsiones

Se sabe que los antidepresivos tricíclicos provocan un descenso del umbral convulsivo, por lo que Tofranil® PM debería ser utilizado con extrema precaución en pacientes con epilepsia y otros factores predisponentes, como por ejemplo daño encefálico de diversa etiología, uso concomitante de neurolépticos, abstinencia de alcohol o retiro de drogas con propiedades anticonvulsivantes (por ejemplo, benzodiacepinas). La ocurrencia de crisis parece ser dependiente de la dosis. La dosis diaria total recomendada de Tofranil, por ende, no debe ser sobrepasada.

Al igual que los antidepresivos tricíclicos relacionados, Tofranil® PM sólo será administrado juntamente con un tratamiento electroconvulsivo bajo cuidadosa supervisión.

Efectos anticolinérgicos

Debido a sus propiedades anticolinérgicas, Tofranil® PM debe ser empleado con precaución en pacientes con historia de presión intraocular aumentada, glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria (por ejemplo, enfermedades de la próstata).

La producción reducida de lágrimas y la acumulación de secreciones mucoides, debidas a las propiedades anticolinérgicas de los antidepresivos tricíclicos, pueden causar daño al epitelio corneano en pacientes con lentes de contacto.

Tratamiento de poblaciones especiales

Se tendrá precaución cuando se administren antidepresivos tricíclicos a pacientes con patología hepática o renal severa y tumores de la médula suprarrenal (por ejemplo, feocromocitoma, neuroblastoma), en quienes pueden provocar crisis hipertensivas. Se tendrá precaución en pacientes con hipertiroidismo o pacientes que reciben preparados tiroideos, debido a la posibilidad de efectos cardíacos indeseados.

En los pacientes con patología hepática se recomienda el monitoreo periódico de los niveles enzimáticos hepáticos.

Se indica precaución en los pacientes con constipación crónica. Los antidepresivos tricíclicos pueden causar íleo paralítico, en particular en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes postrados.

Novartis Argentina S.A.
 Fám. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gta. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Se ha informado un aumento de las caries dentales durante el tratamiento a largo plazo con antidepressivos tricíclicos. Por ende, son aconsejables los controles dentarios regulares durante el tratamiento prolongado

Recuento de leucocitos

Si bien sólo en casos aislados se han informado variaciones en el recuento leucocitario con Tofranil®, están indicados los recuentos hemáticos periódicos y el control de síntomas tales como la fiebre y el dolor de garganta, en particular durante los primeros meses de tratamiento y durante el tratamiento prolongado

Anestesia

Antes de administrar al paciente anestesia general o local (por ej. cirugía), el anestesista debe tener conocimiento de que el paciente ha estado recibiendo Tofranil® PM ya que los antidepressivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de sustancias depresoras centrales, como por ej. barbitúricos, benzodiazepinas, o anestésicos generales (ver "Interacciones").

Discontinuación del tratamiento

Se deberá evitar la suspensión abrupta del tratamiento con Tofranil® debido a la posibilidad de reacciones adversas. Si se ha tomado la decisión de discontinuar el tratamiento, se discontinuará la medicación tan rápido como sea posible, aunque se debe tener en cuenta que la discontinuación abrupta se puede asociar a ciertos síntomas (ver "REACCIONES ADVERSAS", para una descripción de los riesgos de la discontinuación de Tofranil® PM).

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la MAO: No debe administrarse Tofranil® PM durante por lo menos 2 semanas después de la interrupción de un tratamiento con inhibidores de la MAO (existe riesgo de síntomas severos, tales como crisis hipertensivas, hiperpirexia, y aquellos consistentes con síndrome serotoninérgico, por ej. mioclonus, agitación, crisis convulsivas, delirio y coma). Lo mismo es aplicable cuando se administra un inhibidor de la MAO después de un tratamiento previo con Tofranil® PM. En ambos casos, tanto Tofranil® como el inhibidor de la MAO deben ser administrados al inicio en pequeñas dosis gradualmente crecientes, monitoreándose sus efectos.

Existen evidencias que sugieren que los antidepressivos tricíclicos pueden administrarse ya después de 24 horas después de la administración de un inhibidor reversible de la MAO-A tal como la moclobemida; en cambio, debe observarse el período de lavado de 2 semanas si se administra el inhibidor de la MAO-A después de que se ha empleado un antidepressivo tricíclico.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Los ISRS tales como fluoxetina, paroxetina, sertralina o citalopram son potentes inhibidores del CYP2D6. La fluvoxamina es un inhibidor potente de CYP1A2 y un inhibidor moderado del CYP2D6. Por ende, la coadministración de ISRS y Tofranil® puede resultar en una exposición aumentada y acumulación de imipramina y desipramina. En consecuencia pueden ser necesarios ajustes de dosis de Tofranil®.

Otros agentes serotoninérgicos: La comedicación puede producir efectos aditivos sobre el sistema serotoninérgico. El síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando la imipramina es administrada con co-medicaciones serotoninérgicas como ISRS, IRSN, antidepressivos tricíclicos o litio (ver "ADVERTENCIAS").

Novartis Argentina S.A.
Fárm. Elsa Crosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



0519

Depresores del SNC: Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos del alcohol y de otras sustancias depresoras centrales (por ejemplo, barbitúricos, benzodiacepinas, sustancias opioides o anestésicos generales).

Neurolépticos: La comedición puede dar por resultado niveles plasmáticos aumentados de antidepresivos tricíclicos, un umbral convulsivo disminuído y crisis convulsivas. La combinación con tioridazina puede producir arritmias cardíacas severas.

Antimicóticos orales, terbinafina: La coadministración de Tofranil® con terbinafina, un potente inhibidor del CYP2D6, puede resultar en aumento de la exposición y acumulación de la imipramina y desipramina. Por ende, pueden ser necesarios ajustes de dosis de Tofranil® cuando se coadministre con terbinafina.

Bloqueantes de las neuronas adrenérgicas: Tofranil® PM puede disminuir o abolir los efectos antihipertensivos de la guanetidina, la betanidina, la reserpina, la clonidina y la alfa-metildopa. Los pacientes que requieren comedición por su hipertensión, por consiguiente, deben recibir antihipertensivos de un tipo diferente (por ejemplo, diuréticos, vasodilatadores o beta-bloqueantes).

Anticoagulantes: Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto anticoagulante de las drogas cumarínicas al inhibir la metabolización hepática de estos anticoagulantes. En consecuencia, se aconseja el cuidadoso control de la protrombina plasmática.

Agentes anticolinérgicos: Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de estas drogas (por ejemplo, fenotiazinas, agentes antiparkinsonianos, antihistamínicos, atropina, biperideno) en ojos, sistema nervioso central, intestino y vejiga.

Drogas simpaticomiméticas: Tofranil® PM puede potenciar los efectos cardiovasculares de la adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, fenilefrina (por ejemplo, anestésicos locales).

Quinidina: Los antidepresivos tricíclicos no deben ser empleados en combinación con agentes antiarrítmicos del tipo de la quinidina.

Inductores de las enzimas hepáticas: Las drogas que activan el sistema enzimático de la monooxigenasa (por ejemplo, barbitúricos, carbamacepina, fenitoína, nicotina y anticonceptivos orales) pueden acelerar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de la imipramina, conduciendo a una menor eficacia. Los niveles plasmáticos de la fenitoína y la carbamacepina pueden aumentar, con los correspondientes efectos adversos. Puede ser necesario ajustar la dosificación de estas drogas.

Cimetidina, metilfenidato: Estas drogas pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos, cuya dosificación, por consiguiente, debe ser reducida.

Estrógenos: Existe evidencia de que los estrógenos pueden reducir en ocasiones los efectos de Tofranil®, causando al mismo tiempo, paradójicamente, toxicidad por Tofranil®.

Embarazo

Puesto que ha habido informes aislados acerca de la posible conexión entre el empleo de antidepresivos tricíclicos y efectos adversos (trastornos del desarrollo) en el feto, debe evitarse el tratamiento con Tofranil® PM durante el embarazo, a menos que los beneficios esperados justifiquen el potencial riesgo para el feto.

Los recién nacidos cuyas madres habían recibido antidepresivos tricíclicos hasta el parto mostraron síntomas de abstinencia de la droga, tales como disnea, letargia, cólicos, irritabilidad, hipotensión o hipertensión, y temblor o espasmos durante las primeras

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



horas o los primeros días. Con el fin de evitar estos síntomas, de ser posible Tofranil® PM debe ser retirado en forma gradual, por lo menos 7 semanas antes de la fecha probable de parto.

Lactancia

Puesto que la imipramina y su metabolito desmetilimipramina pasan a la leche materna en pequeñas cantidades, Tofranil® PM debe ser retirado gradualmente, o bien se debe aconsejar a la madre que interrumpa la alimentación mediante el pecho.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

Los pacientes que reciben Tofranil® PM deben ser advertidos de que pueden instalarse visión borrosa, somnolencia y otros síntomas del SNC (ver "Efectos indeseables"), en cuyo caso no deben manejar vehículos, operar maquinaria o desarrollar cualquier actividad que requiera una actitud alerta. Los pacientes deben ser igualmente advertidos de que el alcohol u otras drogas pueden potenciar estos efectos (ver "Interacciones").

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos indeseados son usualmente leves y transitorios, desapareciendo bajo tratamiento continuado o con una reducción de la dosis. No siempre se correlacionan con los niveles plasmáticos de la droga o con la dosis. A menudo es difícil distinguir ciertos efectos indeseables de síntomas de depresión tales como fatiga, trastornos del sueño, agitación, ansiedad, constipación y sequedad de boca.

Si tienen lugar reacciones neurológicas o psíquicas severas, Tofranil® debe ser retirado.

Los pacientes de edad avanzada son particularmente susceptibles a los efectos anticolinérgicos, neurológicos, psíquicos y cardiovasculares. Su capacidad para metabolizar y eliminar drogas puede hallarse reducida, llevando ello al riesgo de concentraciones plasmáticas elevadas con dosis terapéuticas.

Los siguientes efectos indeseados pueden ocurrir tanto con la imipramina pamoato como con la imipramina clorhidrato.

Las reacciones adversas (Tabla 1) se han clasificado por orden de frecuencia de la siguiente manera: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100, < 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000, < 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000, < 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$), incluidos los informes aislados.

Infecciones	
<i>Muy raro</i>	Caries dentales.
Trastornos de los sistemas circulatorio y linfático	
<i>Muy raros</i>	Leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia.
Trastornos inmunitarios	
<i>Muy raros</i>	Reacciones anafilácticas.
Trastornos endócrinos	
<i>Muy raros</i>	Secreción inapropiada de hormona antidiurética.
Trastornos del metabolismo y nutrición	
<i>Muy frecuente</i>	Aumento de peso.
<i>Frecuente</i>	Anorexia.
<i>Muy raro</i>	Hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de peso.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy frecuente</i>	Depresión, confusión, delirios, alucinaciones, ansiedad, agitación, manía, hipomanía, trastornos de la libido, del sueño, desorientación

Novartis Argentina S.A.
 Fam. Elsa Crosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Ste. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

0519

<i>Frecuente</i>	Trastorno psicótico.
<i>Muy raro</i>	Agresión.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuente</i>	Temblor.
<i>Frecuente</i>	Mareo, cefalea., somnolencia, parestesias.
<i>Raro</i>	Convulsiones.
<i>Muy raro</i>	Mioclónías, síndrome extrapiramidal, ataxia, trastornos del habla, electroencefalograma anormal.
Trastornos oculares	
<i>Frecuente</i>	Visión borrosa, trastornos de la acomodación, disminución del lagrimeo.
<i>Muy raro</i>	Midriasis, glaucoma.
Trastornos cardíacos	
<i>Muy frecuente</i>	Taquicardia sinusal, anomalías en el ECG (cambios en ST y onda T)
<i>Frecuente</i>	Arritmias, palpitaciones, trastornos de la conducción (por ej. ensanchamiento del QRS, bloqueo de rama, cambios en el PQ)
<i>Muy raro</i>	Insuficiencia cardíaca, prolongación del QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsades de pointes.
Trastornos vasculares	
<i>Muy frecuente</i>	Sofocos, hipotensión ortostática.
<i>Muy raro</i>	Púrpura, petequias, vasoespasmos, aumento de la presión arterial.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
<i>Muy raro</i>	Alveolitis alérgica (con o sin eosinofilia).
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuente</i>	Boca seca, constipación.
<i>Frecuente</i>	Náusea, vómitos.
<i>Muy raro</i>	Ileo paralítico, estomatitis, trastornos abdominales, ulceraciones de la lengua.
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuente</i>	Pruebas de función hepática anormales.
<i>Muy raro</i>	Hepatitis (con y sin ictericia).
Trastornos cutáneos y subcutáneos	
<i>Muy frecuente</i>	Hiperhidrosis
<i>Frecuente</i>	Dermatitis alérgica, rash, urticaria
<i>Muy raro</i>	Prurito, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, hiperpigmentación cutánea
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuente</i>	Trastorno de la micción
<i>Muy raro</i>	Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductor y mamario	
<i>Muy raro</i>	Hipertrofia mamaria, galactorrea
Trastornos generales	
<i>Frecuente</i>	Fatiga
<i>Muy raro</i>	Astenia, edema (localizado o generalizado), fiebre, muerte súbita

Síntomas de suspensión abrupta

Ocasionalmente, ante la suspensión abrupta de la medicación o la reducción de la dosis, pueden aparecer los siguientes síntomas: náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, dolor de cabeza, nerviosismo y ansiedad (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").



Fracturas

Los estudios epidemiológicos que se han realizado principalmente en pacientes mayores de 50 años han revelado un aumento del riesgo de fracturas en pacientes tratados con IRSSs y antidepresivos tricíclicos. Se desconoce el mecanismo que conduce a este mayor riesgo.

SOBREDOSIFICACION

Los signos y síntomas por sobredosis de Tofranil® PM son similares a los informados para otros antidepresivos tricíclicos. Las anomalías cardíacas y los trastornos neurológicos son las complicaciones principales. En los niños, la ingestión accidental de cualquier cantidad debe considerarse como severa y potencialmente fatal.

Signos y síntomas

Los síntomas aparecen por lo general en el término de 4 horas después de la ingestión y alcanzan su máxima severidad después de 24 horas. Debido a la absorción retardada (mayor efecto anticolinérgico debido a la sobredosis), la prolongada vida media y la circulación enterohepática de la droga, el paciente puede encontrarse bajo riesgo por hasta 4-6 días.

Pueden observarse los siguientes signos y síntomas:

Sistema nervioso central: Somnolencia, estupor, coma, ataxia, inquietud, agitación, hiperreflexia, rigidez muscular y movimientos coreoatetoides, convulsiones, síndrome serotoninérgico.

Sistema cardiovascular: Hipotensión, taquicardia, arritmias, trastornos de la conducción, shock, insuficiencia cardíaca; en casos muy raros, paro cardíaco.

Otros: Pueden tener lugar también depresión respiratoria, cianosis, vómitos, fiebre, midriasis, sudoración, y oliguria y anuria.

Se han informado casos aislados de prolongación del intervalo QT, torsade de pointes y muerte súbita debido a sobredosis.

Tratamiento

No hay un antídoto específico, siendo el tratamiento esencialmente sintomático y de sostén.

Cualquier persona en quien se sospeche que haya recibido una sobredosis de Tofranil® PM, en particular si se trata de un niño, debe ser hospitalizada y mantenida bajo estricta supervisión durante por lo menos 72 horas.

Se llevará a cabo un lavado gástrico o se inducirá el vómito tan pronto como sea posible si el paciente se halla consciente. Si el paciente presenta alteración de la conciencia, se asegurará la vía aérea por medio de un tubo endotraqueal con manguito antes de dar comienzo al lavado, sin inducir el vómito. Estas medidas se recomiendan por hasta 12 horas después de ingerida la sobredosis o aún más, puesto que el efecto anticolinérgico de la droga puede retardar el vaciado gástrico. La administración de carbón activado puede ser de ayuda para reducir la absorción de la droga.

El tratamiento de los síntomas se basa en modernos métodos de cuidado intensivo, con un monitoreo continuo de la función cardíaca, los gases en sangre y los electrolitos y, de ser necesario, medidas de urgencia tales como tratamiento anticonvulsivante, respiración artificial, implantación de un marcapasos cardíaco temporario, expansores plasmáticos, dopamina o dobutamina administradas por medio de goteo intravenoso, y resucitación. Dado que se ha informado que la fisostigmina puede causar bradicardia severa, asistolia y

crisis convulsivas, su empleo no se recomienda en casos de sobredosis de Tofranil® PM. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal no son efectivas debido a las bajas concentraciones plasmáticas de Tofranil® PM.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Tofranil® PM

Por favor, lea cuidadosamente esta información acerca del producto antes de dar comienzo al tratamiento con Tofranil® PM. Ante cualquier duda, consulte a su médico.

¿Qué es Tofranil® PM?

Tofranil® PM contiene un componente activo denominado pamoato de imipramina. Se halla disponible en la siguiente forma:

Cápsulas de 75 mg.

Tofranil® PM contiene asimismo otros componentes, que son necesarios para fabricar las cápsulas.

¿Qué efecto tiene Tofranil® PM?

Tofranil® PM pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antidepresivos tricíclicos, que se emplean para el tratamiento de la depresión y los trastornos del estado de ánimo. Otros cuadros psicológicos que pueden ser tratados con Tofranil® PM son los estados de pánico, los cuadros de dolor crónico.

Antes de tomar Tofranil® PM.

Es importante informar a su médico si usted tiene otros problemas médicos o si está recibiendo medicamentos.

Informe a su médico:

- * si usted ha presentado alguna vez una reacción inusual o alérgica al pamoato de imipramina, a cualquier otro antidepresivo tricíclico o a cualquiera de los componentes que se encuentran en las cápsulas de Tofranil® PM.
- * si usted ya está recibiendo un tipo de antidepresivo conocido como inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO).
- * si usted ha padecido en fecha reciente un ataque cardíaco o si sufre de una enfermedad cardíaca severa.

Si algo de lo antes mencionado es aplicable, probablemente Tofranil® PM no sea adecuado para usted.

Asimismo, debe informar a su médico si usted padece de algunos de los siguientes problemas:

- * ideas suicidas.
- * crisis epilépticas.
- * latidos cardíacos irregulares.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



- * esquizofrenia.
- * glaucoma (presión ocular aumentada).
- * enfermedad hepática o renal.
- * cualquier trastorno sanguíneo.
- * dificultad para orinar o próstata de tamaño aumentado.
- * tiroides hiperactiva.
- * abuso de alcohol.
- * constipación frecuente.

0519

También deberá informar a su médico si está tomando ciertos medicamentos que se utilizan para tratar la depresión (incluyendo medicamentos que se obtienen sin receta médica). Ejemplos de esos medicamentos son: fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina, litio y otros antidepresivos tricíclicos.

Su médico tendrá en cuenta esto antes y durante su tratamiento con Tofranil® PM.

Información para familiares y otros cuidadores de la salud

Ud deberá estar atento a si su pariente/paciente muestra signos de cambios en su comportamiento tales como ansiedad inusual, desgano, trastornos del sueño, irritabilidad, agresión, sobreexcitación u otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión o pensamientos suicidas. Se aconseja que se lo comunique al médico tratante, especialmente si son severos, de comienzo abrupto o no se corresponden con los síntomas previos del paciente. Deberá evaluar la emergencia de tales síntomas en forma diaria, especialmente a comienzo del tratamiento para la depresión y cuando se produzca un aumento o una disminución de la dosis, ya que los cambios pueden ser abruptos. Los síntomas antes descriptos pueden estar asociados a un aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas e indican la necesidad de una estrecha vigilancia y posibles cambios en la medicación.

Otras medidas de seguridad

Es importante que su médico controle su progreso de manera regular, a fin de permitir ajustes de dosis y ayudar a reducir los efectos colaterales. Él podrá requerir algunos exámenes de sangre y medir su presión sanguínea y su función cardíaca.

Tofranil® PM puede provocar sequedad de boca, lo que puede aumentar el riesgo de caries dentales. Esto significa que durante un tratamiento prolongado usted debe realizar controles odontológicos periódicos.

Si usted usa lentes de contacto y experimenta irritación ocular, informe a su médico.

Antes de someterse a cualquier tipo de cirugía o tratamiento dental, informe al médico responsable o al odontólogo que usted está recibiendo Tofranil® PM.

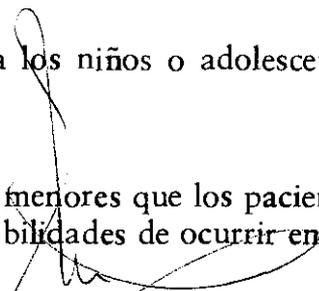
Tofranil® PM puede causar una mayor sensibilidad de su piel a la luz del sol. Evite la exposición excesiva a la luz solar y use ropas protectoras y anteojos para el sol.

Niños y adolescentes

Las cápsulas de Tofranil® PM, no deben ser administradas a los niños o adolescentes debido a su alta concentración.

Personas de edad avanzada

Por lo general, los pacientes de edad avanzada necesitan dosis menores que los pacientes de edad mediana. Los efectos colaterales tienen mayores probabilidades de ocurrir en los


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Ste. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



pacientes de edad avanzada. Su médico le proporcionará cualquier información especial acerca de una dosificación cuidadosa y de la estrecha observación necesaria

¿Qué sucede si usted está embarazada o amamantando?

0519

Informe a su médico si usted está embarazada o amamantando. Tofranil® PM no debe ser empleado durante el embarazo a menos que sea específicamente prescripto por su médico.

El principio activo de Tofranil® PM pasa a la leche materna. Se aconseja a las madres no amamantar a sus bebés.

Si usted maneja un vehículo o usa maquinarias

Tofranil® PM puede hacer que algunas personas presenten somnolencia o estén menos alertas, o puede provocar visión borrosa. Si esto le sucede, no maneje vehículos, no use maquinarias ni realice otras tareas que requieran una completa atención. Beber alcohol puede aumentar la somnolencia.

Si está tomando otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico sobre cualquier otro medicamento que usted esté tomando, incluso los que se venden sin receta. Dado que muchos medicamentos interactúan con Tofranil®, puede ser necesario ajustar las dosis o interrumpir alguno de los medicamentos. Es particularmente importante para su médico saber si usted ingiere bebidas alcohólicas diariamente o está recibiendo alguno de los siguientes medicamentos: medicamentos para la presión sanguínea o el funcionamiento cardíaco, otros antidepresivos, sedantes, tranquilizantes, barbitúricos, antiepilépticos, un medicamento llamado terbinafina, usado por vía oral para tratar infecciones producidas por hongos en la piel, en el pelo o en las uñas, medicamentos para evitar la coagulación sanguínea (anticoagulantes), medicamentos para el asma o alergias, medicamentos para la enfermedad de Parkinson, preparados tiroideos, cimetidina, metilfenidato (Ritalina®), anticonceptivos orales, estrógenos.

¿Cómo debe administrarse Tofranil® PM?

Su médico decidirá acerca de la dosificación más adecuada para su caso en particular.

Tome Tofranil® PM según las directivas de su médico. No tome más, no lo tome con mayor frecuencia ni durante más tiempo que lo prescripto por su médico.

La depresión y los estados de ansiedad crónica requieren un tratamiento prolongado con Tofranil® PM. No cambie ni interrumpa el tratamiento sin consultar antes a su médico. Su doctor podrá desear reducir la dosis en forma gradual antes de interrumpir el tratamiento por completo. Esto es para prevenir cualquier empeoramiento de su cuadro y reducir el riesgo de síntomas de abstinencia tales como cefalea, náuseas y malestar general.

¿Qué sucede si olvida de tomar Tofranil® PM?

Si usted olvida tomar una dosis de Tofranil® PM, adminístrela tan pronto como sea posible y luego regrese a su esquema de dosis normal. Si ya casi es el tiempo de su próxima dosis, no ingiera la dosis olvidada y continúe con su esquema de dosis normal. Si tiene dudas al respecto, consulte a su médico.

¿Qué sucede si toma mayor cantidad de Tofranil® PM de la indicada?

Si accidentalmente usted tomó varias cápsulas más que lo prescripto por su médico, concurra de inmediato o llame a la sala de urgencias del hospital más cercano o a su médico. Por lo general, los siguientes síntomas de sobredosis aparecen en el término de unas pocas horas: somnolencia severa; concentración disminuida; latidos cardíacos

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



rápidos, lentos o irregulares; inquietud y agitación; pérdida de coordinación muscular y rigidez muscular; respiración superficial; convulsiones; vómitos; fiebre.

¿Qué efectos colaterales puede presentar Tofranil® PM?

0518

Tofranil® PM puede causar algunos efectos indeseados. Por lo común, ellos no requieren atención médica y pueden cesar durante el tratamiento, al ajustarse su organismo al medicamento. Pregunte a su médico en caso de que algún efecto colateral continúe o sea problemático.

Los efectos colaterales más usuales son somnolencia, cansancio, sequedad de boca, visión borrosa, cefalea, temblores, palpitaciones, constipación, náuseas, mareos, inquietud, sofocos, sudoración, disminución de la presión arterial asociado a mareos después de levantarse o sentarse en forma rápida y aumento de peso. Al comienzo del tratamiento, Tofranil® PM puede incrementar sus sentimientos de ansiedad, pero este efecto desaparece por lo general en el plazo de 2 semanas.

También pueden ocurrir otros efectos indeseados, tales como caries dentales, confusión, desorientación, agitación, alteraciones del sueño, sobre-excitación, irritabilidad, agresividad, dificultades sexuales, falta de sensibilidad u hormigueo en las piernas o brazos, movimientos involuntarios, poca producción de lágrimas, pupilas dilatadas, ruidos en los oídos, aumento de la presión arterial, trastornos en el abdomen, úlceras en la boca o en la lengua, sensibilidad de la piel a la luz del sol, manchas oscuras en la piel, irritación cutánea, pérdida del cabello, tumefacción de las mamas y secreción de leche, y edema (rodillas y/o manos hinchadas o edema en cualquier otra parte del cuerpo). Los pacientes mayores de 50 años de edad que estén tomando un medicamento de esta clase tienen más posibilidades de padecer fracturas.

Vea a su médico tan pronto como le sea posible si se presenta cualquiera de los siguientes efectos colaterales, puesto que ellos pueden requerir atención médica: si ve u oye cosas que no están realmente, ictericia, reacciones cutáneas (prurito o enrojecimiento), infecciones frecuente con fiebre y dolor de garganta (debido a la disminución de glóbulos blancos), reacciones alérgicas con y sin tos y dolor para respirar, incapacidad para coordinar los movimientos, pérdida de equilibrio, dolor ocular, dolor de estómago severo con constipación, pérdida severa del apetito, debilidad o rigidez muscular, espasmos musculares, dificultad para orinar, latidos cardíacos rápidos o irregulares (pulso rápido, palpitaciones), dificultad para hablar, confusión o delirio, alucinaciones, convulsiones.

Algunos pacientes pueden experimentar otros efectos colaterales no enumerados antes. Si usted observa cualquier otro efecto, informe a su médico de inmediato.

Tofranil® PM no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento que se muestra en el envase.

PRESENTACIONES

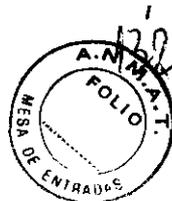
Envases con 15, 30, 40, 50 y 200 cápsulas, siendo este último para "Uso exclusivo de hospitales"

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Las cápsulas deberán ser almacenadas por debajo de 30°C.

Mantener lejos del alcance de los niños. La sobredosis de este medicamento es particularmente peligrosa en los niños pequeños.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Otra información de importancia.

Este medicamento sólo ha sido prescripto para su problema en particular. No lo recomiende a otras personas.

Ley Nro. 19.303, art. 15: "Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

SALVO PRECISA INDICACION DEL MEDICO NO DEBE UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO

“Mantener fuera del alcance y la vista de los niños”

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MEDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 23.412.-

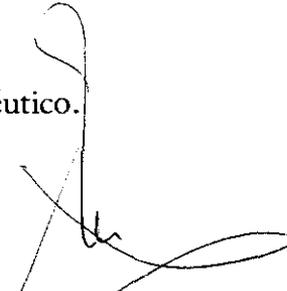
Elaborado en: Novartis Biociencias S.A., Taboão da Serra - São Paulo, Brasil.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Ultima revisión: CDS 23/08/2010.-



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Dte. de Asuntos Regulatorios
Apedorada