



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº 0855

BUENOS AIRES, 29 ENE 2014

VISTO el Expediente-Nº 1-0047-0000-010611-11-7 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 e información para el paciente para el producto TOFRANIL / CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA, forma farmacéutica y concentración: GRAGEAS, 10 mg; 25 mg; y TOFRANIL PM / PAMOATO DE IMIPRAMINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 112,5 mg, autorizado por el Certificado Nº 23.412.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 500 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN Nº 0855

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 361 a 375, 384 a 398, 407 a 421, 431 a 445, 454 a 468 y 477 a 491, e información para el paciente de fojas 376 a 383, 399 a 406, 422 a 429, 446 a 453, 469 a 476 y 492 a 499, desglosando de fojas 361 a 375, 431 a 445, 376 a 383 y 446 a 453, para la Especialidad Medicinal denominada TOFRANIL / CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA, forma farmacéutica y concentración: GRAGEAS, 10 mg; 25 mg; y TOFRANIL PM / PAMOATO DE IMIPRAMINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 112,5 mg, 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; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el



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

DISPOSICIÓN Nº 0855

paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010611-11-7

DISPOSICIÓN Nº

nc

0855

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Cy

MB

0855

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis



**TOFRANIL®
CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA**

Grageas
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrónico Lista IV

Industria Brasileira

FORMULA

Cada gragea de 10 mg contiene:

Clorhidrato de Imipramina 10,00 mg

Excipientes:

Lactosa 32,25 mg, Talco 11,135 mg, Almidón 2,0 mg, Dióxido de Silicio 1,702 mg, Ácido Estéarico 1,0 mg, Glicerol 0,334 mg, Estearato de Magnesio 0,25 mg, Sacarosa 28,426 mg, Dióxido de Titanio 0,630 mg, Povidona 0,539 mg, Macrogol 0,359 mg, Celulosa Microcristalina 0,359 mg, Copovidona 0,428 mg, Hipromelosa 0,428 mg, Óxido de hierro rojo 0,16 mg.

Cada gragea de 25 mg contiene:

Clorhidrato de Imipramina 25,00 mg

Excipientes:

Lactosa 17,250 mg, Talco 10,744 mg, Almidón 2,0 mg, Dióxido de Silicio 1,670 mg, Ácido Estéarico 1,0 mg, Glicerol 0,33 mg, Estearato de Magnesio 0,25 mg, Sacarosa 24,993 mg, Dióxido de Titanio 0,586 mg, Povidona 0,530 mg, Macrogol 0,357 mg, Celulosa Microcristalina 0,353 mg, Copovidona 0,428 mg, Hipromelosa 0,428 mg, Óxido de hierro rojo 0,141 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo tricíclico, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas). Código ATC N06A A02.

INDICACIONES

Adultos

Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia (DSM IV).

Trastorno por Dolor Crónico Asociado a Factores Psicológicos o a Enfermedad Médica (DSM IV).

M3


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0855

ORIGINAL

Niños y adolescentes

Enuresis nocturna (sólo en pacientes de 6 años o mayores en quienes otras alternativas terapéuticas no se hayan considerado apropiadas y sólo luego de haber excluido causas orgánicas).

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES****Mecanismo de Acción**

Imipramina tiene propiedades alfa-adrenolíticas, antihistamínicas, anticolinérgicas y bloqueantes de los receptores de la serotonina (5-HT). No obstante, se piensa que su principal actividad terapéutica radica en la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT).

Imipramina es un bloqueante "mixto" de la recaptación, es decir, inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina prácticamente en la misma medida.

Farmacocinética*Absorción*

Clorhidrato de imipramina se absorbe en forma rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal, alcanzando una concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 34-137 ng/mL dentro de las 1,75-5 horas luego de administrada la dosis. Los alimentos no ejercen ningún efecto sobre su absorción o biodisponibilidad. Imipramina administrada por vía oral sufre un metabolismo de primer paso hepático durante el cual se transforma parcialmente en desipramina, un metabolito que posee también actividad antidepresiva.

Luego de la administración oral de 50 mg tres veces por día durante 10 días, las concentraciones promedio en estado de equilibrio tanto de imipramina como de desipramina fueron de 33-85 ng/mL y 43-109 ng/mL respectivamente.

Distribución

Imipramina y desipramina se unen a las proteínas plasmáticas en un 60-96% y 73-92% respectivamente. Las concentraciones de imipramina en el líquido cefalorraquídeo y el plasma se encuentran estrechamente correlacionadas. Los volúmenes de distribución aparente de imipramina y desipramina son de 10-20 L/kg y 10-50 L/Kg de peso, respectivamente. Tanto imipramina como su metabolito desipramina pasan a la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas.

Metabolismo

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. Imipramina y desipramina sufren hidroxilación catalizada por el CYP2D6 a las formas 2-hidroxiimipramina y 2-hidroxidesipramina. El CYP2D6 presenta polimorfismo genético, y la exposición de imipramina es 2 veces mayor en metabolizadores rápidos que en metabolizadores lentos.

Eliminación

Imipramina se elimina de la sangre con una vida media promedio de 4,0-17,6 horas luego de una única dosis oral, y de 9,2-20,2 horas luego de dosis múltiples por vía oral. Cerca

MS

0855

ORIGINAL



del 80% se excreta por orina y el 20% en la heces, principalmente en forma de metabolitos inactivos. La hidroxilación es la vía de eliminación más importante de imipramina y desipramina. Los metabolitos hidroxilados son excretados por glucuronidación (UGT1A4). La excreción urinaria de imipramina y de su metabolito activo desipramina es de aproximadamente un 5% y 6% respectivamente.

Poblaciones especiales

Efecto de la edad

El clearance y la vida media de eliminación no difieren significativamente entre niños y adultos, pero la variabilidad interindividual es alta. Debido al clearance metabólico reducido, las concentraciones plasmáticas de imipramina son mayores en pacientes ancianos que en pacientes jóvenes. Imipramina debería ser usada con precaución en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa, no se presentan cambios en la cinética de excreción renal de 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 elevadas. La acumulación de metabolitos inactivos puede conducir a la acumulación del fármaco original y de su metabolito activo. En casos de insuficiencia renal moderada o severa se recomienda el monitoreo del paciente durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

Debido a que imipramina es objeto de un extenso metabolismo hepático mediado por las formas CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 y CYP1A2, la insuficiencia hepática puede afectar su farmacocinética. En caso de insuficiencia hepática, se recomienda vigilar al paciente durante el tratamiento.

Origen étnico

Aunque no se han investigado detalladamente los efectos del origen étnico y de la raza en la farmacocinética de imipramina, el metabolismo de imipramina y de su metabolito activo depende de factores genéticos que convierten a los pacientes en metabolizadores lentos o rápidos del fármaco y de su metabolito en las diferentes poblaciones.

Ensayos clínicos

Recientemente no se han realizado ensayos clínicos con Tofranil®.

Datos de toxicidad preclínica

Estudios de mutagenicidad en ratones arrojaron resultados contradictorios. No hubo indicios de poder carcinógeno de imipramina en un estudio de carcinogenicidad en ratas. Estudios en 4 especies (ratón, rata, conejo y mono) llevaron a la conclusión de que 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.

W3

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

La posología debe adaptarse al cuadro individual del paciente. El objetivo es lograr un efecto óptimo en tanto se mantengan las dosis tan bajas como sea posible, incrementándolas con precaución.

Una vez obtenido el efecto deseado, el mantenimiento de la terapia debe continuarse con la dosis óptima para evitar una recaída. La duración de la misma y la necesidad de tratamiento adicional deben evaluarse periódicamente.

La suspensión brusca del tratamiento con antidepresivos, incluido Tofranil®, debe evitarse debido al riesgo de aparición de síntomas de abstinencia y posible empeoramiento del estado psiquiátrico.

Adultos

Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV)

Pacientes ambulatorios: comenzar el tratamiento con 25 mg, 1 a 3 veces por día. Elevar la dosis gradualmente a 150-200 mg. Esta dosis debe ser alcanzada aproximadamente al final de la primera semana y mantenida hasta que se observe una clara mejoría. La dosis de mantenimiento, que debe ser individualmente determinada reduciendo la posología con cautela, es usualmente de 50-100 mg por día.

Pacientes hospitalizados: comenzar el tratamiento con 25 mg, 3 veces por día. Elevar la dosis en 25 mg por día hasta alcanzar una dosis de 200 mg por día y mantener esta dosis hasta que el cuadro del paciente haya mejorado. En casos severos, la dosis puede ser incrementada a 100 mg tres veces por 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 mg por día).

Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia (DSM IV)

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 200 mg. Es aconsejable no interrumpir el tratamiento durante 6 meses. Durante este tiempo debe reducirse lentamente la dosis de mantenimiento.

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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada generalmente muestran una mayor respuesta a Tofranil® que los pacientes de edad intermedia. Por lo tanto, debería comenzarse con una dosis más baja e ir incrementándola con precaución. Comenzar el tratamiento con 10 mg por día. Elevar la dosis de manera gradual a 30-50 mg por día (nivel óptimo), nivel que debería ser

M3

0855



alcanzado después de aproximadamente 10 días y luego mantenido hasta la finalización del tratamiento. Dosis más elevadas que las recomendadas pueden utilizarse con precaución en caso de ser requeridas (ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Niños y adolescentes:

Los adolescentes generalmente muestran una mayor respuesta a Tofranil® que pacientes de edad intermedia, por lo que la dosis utilizada debe aumentarse con precaución.

Enuresis nocturna (sólo en niños de 6 años de edad o mayores cuando no se considere apropiado otro tipo de tratamiento): la dosis recomendada es de 1,7 mg/Kg/día. Dosis diaria inicial para la primera semana en niños de:

- 6-8 años de edad: 2-3 grageas de 10 mg;
- 9-12 años de edad: 1-2 grageas de 25 mg;
- 12 años o más: 1-3 grageas de 25 mg.

Las dosis mayores se reservan para pacientes que no responden completamente a las dosis más bajas en el término de 1 semana. Las grageas deben ser administradas en una dosis única después de la cena, pero los niños que mojan la cama en horas tempranas de la noche deben recibir antes parte de la dosis (a las 4 de la tarde). Una vez lograda la respuesta deseada, el tratamiento debe ser continuado durante 1-3 meses, reduciéndose la dosis de manera gradual hasta la dosis de mantenimiento. No se dispone de experiencias con niños de menos de 6 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

Tofranil® debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal, y la función renal debe monitorearse periódicamente (ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Pacientes con insuficiencia hepática

Tofranil® debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, y la función hepática debe monitorearse periódicamente (ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Modo de administración

Tofranil® puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

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

Tofranil® no debe administrarse en combinación con un inhibidor de la Monoaminoxidasa (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 moclobemida.

M3

0'8'5'5

ORIGINAL



Síndrome congénito del intervalo QT prolongado.
Infarto de miocardio reciente.

ADVERTENCIAS

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 antidepressiva. Los antidepressivos aumentaron el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia suicida) 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® 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 de presentación del paciente. Se deberá advertir a los familiares o cuidadores tanto de los pacientes pediátricos como adultos que estén siendo tratados con antidepressivos por cuadros psiquiátricos como no psiquiátricos, acerca de la necesidad de estar atentos a la aparición de otros síntomas psiquiátricos (ver "REACCIONES ADVERSAS"), así como también a la aparición de tendencias suicidas, y de reportar dichos síntomas al médico inmediatamente.

La prescripción de Tofranil® se debe realizar 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 antidepressivos tricíclicos.

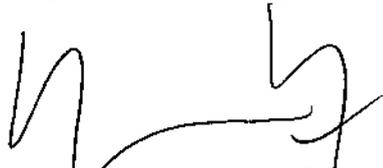
Este paradójico incremento inicial de la ansiedad es más pronunciado durante los primeros días de tratamiento y por lo general cede en el término de 2 semanas.

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

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

En pacientes predispuestos, los antidepressivos 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.

MS



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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.

Se han informado 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®, 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 (IRSS), 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® 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, benzodiazepinas). 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® sólo será administrado juntamente con un tratamiento electroconvulsivante bajo cuidadosa supervisión.

Efectos anticolinérgicos

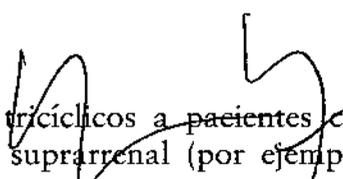
Debido a sus propiedades anticolinérgicas, Tofranil® debe ser empleado con precaución en pacientes con historia de presión intraocular aumentada, glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria (por ejemplo, enfermedades de la próstata).

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 corneal en pacientes con lentes de contacto.

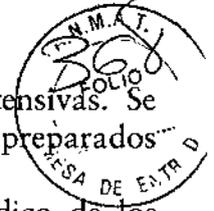
Tratamiento de poblaciones especiales

Se tendrá precaución cuando se administren antidepresivos tricíclicos a pacientes con patología hepática o renal severa y tumores de la médula suprarrenal (por ejemplo,

W


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0855



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 postrados.

Se ha informado un aumento de las caries dentales durante el tratamiento a largo plazo con antidepresivos tricíclicos. Por ende, son aconsejables los controles dentales 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 hematológicos 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® ya que los antidepresivos 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®).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son particularmente susceptibles a los efectos adversos anticolinérgicos (ej. delirio, íleo paralítico), neurológicos, psiquiátricos y cardiovasculares (ej. hipotensión ortostática) de los antidepresivos tricíclicos. Su capacidad para metabolizar y eliminar drogas puede verse reducida, llevando ello al riesgo de concentraciones plasmáticas elevadas con dosis terapéuticas. Por lo tanto, es aconsejable administrar dosis bajas a estos pacientes, preferentemente antes de acostarse (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES"), y monitorear la función cardíaca y el ECG.

Insuficiencia hepática

Debido a que los antidepresivos tricíclicos son metabolizados en el hígado, deben administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda el

MB

monitoreo periódico de los niveles enzimáticos hepáticos (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" Y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").



Insuficiencia renal

Tofranil® debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, debido a la posible acumulación del fármaco. Se recomienda el monitoreo de la función renal (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

PRECAUCIONES

Interacciones que resultan en una contraindicación *Inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO)*: No debe administrarse Tofranil® 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. mioclonos, 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®. 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 antidepresivos tricíclicos pueden administrarse ya después de 24 horas después de la administración de un inhibidor reversible de la MAO-A tal como 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 antidepresivo tricíclico.

Interacciones que llevan a desaconsejar la coadministración

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSS): Los IRSS 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 IRSS y Tofranil® puede resultar en una exposición aumentada y acumulación de imipramina y desipramina. En consecuencia pueden ser necesarios ajustes de dosis de Tofranil®.

Antiarrítmicos: Los antiarrítmicos (como quinidina) que son potentes inhibidores de la CYP2D6, no deben ser usados en combinación con antidepresivos tricíclicos.

Agentes serotoninérgicos: La co-medicación puede producir efectos aditivos sobre el sistema serotoninérgico. El síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando imipramina es administrada con co-medicaciones serotoninérgicas como IRSS, IRSN, antidepresivos tricíclicos o litio (ver "ADVERTENCIAS").

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

MB

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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).

Drogas que prolongan el intervalo QT: La coadministración de imipramina con drogas con potencial para prolongar el intervalo QT (ej. tioridazina, cisapride, cotrimoxazol), puede producir prolongación del intervalo QT y Torsades de pointes.

Interacciones que deben tenerse en consideración

Interacciones que potencian el efecto de Tofranil®

Antipsicóticos: La comedicación puede dar por resultado niveles plasmáticos aumentados de antidepresivos tricíclicos, un umbral convulsivo disminuido 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 imipramina y desipramina. Por ende, pueden ser necesarios ajustes de dosis de Tofranil® cuando se coadministre con terbinafina.

Cimetidina, Metilfenidato: Metilfenidato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos. La coadministración con el antagonista del receptor histaminérgico 2 (H₂) cimetidina (un inhibidor de varias enzimas del P450, incluyendo la CYP2D6 y CYP3A4), puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos. Por lo tanto, las dosis de imipramina deben reducirse cuando se administra junto con cimetidina y metilfenidato.

Bloqueantes de los canales de calcio: Verapamilo y diltiazem pueden interferir con el metabolismo de imipramina, incrementando de esa manera las concentraciones plasmáticas de imipramina.

Estrógenos: Existe evidencia de que los estrógenos pueden reducir en ocasiones los efectos de Tofranil®, causando al mismo tiempo, paradójicamente, toxicidad por Tofranil®. Los anticonceptivos orales pueden inhibir el metabolismo de imipramina e incrementar sus concentraciones plasmáticas.

Interacciones que disminuyen el efecto de Tofranil®

Inductores de las enzimas hepáticas

La coadministración de drogas que activan el sistema enzimático de la CYP450, particularmente CYP3A4, CYP2C19, y/o CYP1A2, puede acelerar el metabolismo de imipramina y reducir sus concentraciones plasmáticas.

Inductores enzimáticos como los antiepilépticos (por ejemplo, barbitúricos, carbamacepina, fenitoína y nicotina), pueden acelerar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de la imipramina, conduciendo a una menor eficacia. Los niveles plasmáticos de fenitoína y carbamacepina pueden aumentar, con los correspondientes efectos adversos. Puede ser necesario ajustar la dosificación de estas drogas.

M

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Interacciones que afectan a otras drogas

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.

Bloqueantes adrenérgicos: Tofranil® puede disminuir o abolir los efectos antihipertensivos de guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina y 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).

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

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® 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, letargo, cólicos, irritabilidad, hipotensión o hipertensión, y temblor o espasmos durante las primeras horas o los primeros días. Con el fin de evitar estos síntomas, de ser posible Tofranil® debe ser retirado en forma gradual, por lo menos 7 semanas antes de la fecha probable de parto.

Lactancia

Puesto que imipramina y su metabolito desipramina se excretan en la leche materna en pequeñas cantidades, Tofranil® debe ser retirado gradualmente, o bien se debe aconsejar a la madre que interrumpa el amamantamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

Los pacientes que reciben Tofranil® deben ser advertidos de que pueden instalarse visión borrosa, somnolencia y otras alteraciones del sistema nervioso y psiquiátricas (alucinaciones, convulsiones, somnolencia, confusión, desorientación, delirio, etc.), 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 depresoras del SNC pueden potenciar estos efectos (ver "Interacciones").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

B



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.

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos o durante la etapa de post-comercialización del producto se encuentran listadas según sistemas de órganos según MedDRA. 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 y desconocidos (estudios post-comercialización).

Tabla 1

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 raros</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
<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>	Mioclónias, 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, vasoespasmo, aumento de la presión arterial.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imitzian
 Gts. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



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.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Disgeusia.
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 miccional.
<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: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, dolor de cabeza, nerviosismo y ansiedad (ver "ADVERTENCIAS").

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 IRSS y antidepresivos tricíclicos. Se desconoce el mecanismo que conduce a este mayor riesgo.

SOBREDOSIFICACION

Los signos y síntomas por sobredosis de Tofranil® 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®, 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 pueden retardar el vaciado gástrico. La administración de carbón activado puede ser de ayuda para reducir la absorción de la droga.

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®. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal no son efectivas debido a las bajas concentraciones plasmáticas de Tofranil®.

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

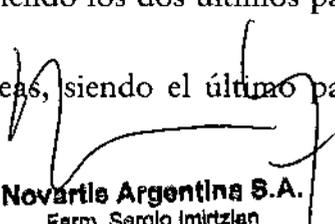
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Tofranil® 10 mg: Envases con 60, 1000 y 2000 grageas, siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

Tofranil® 25 mg: Envases con 25, 50, 60 y 1000 grageas, siendo el último para "Uso exclusivo de hospitales"

W


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0355

ORIGINAL



CONDICIONES DE CONSERVACION DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura menor de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

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

Elaborado en: NOVARTIS BIOCENCIAS S.A. - Ibirama 518, Taboao da Serra, San Pablo, Brasil.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 19/04/2011

B



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzien
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0855

ORIGINAL



INFORMACION PARA EL PACIENTE

TOFRANIL®

CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA

Grageas

Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico Lista IV

Industria Brasileira

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar TOFRANIL®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

FORMULA

Cada gragea de 10 mg contiene:

Clorhidrato de Imipramina 10,00 mg

Excipientes: Lactosa 32,25 mg, Talco 11,135 mg, Almidón 2,0 mg, Dióxido de Silicio 1,702 mg, Ácido Estéarico 1,0 mg, Glicerol 0,334 mg, Estearato de Magnesio 0,25 mg, Sacarosa 28,426 mg, Dióxido de Titanio 0,630 mg, Povidona 0,539 mg, Macrogol 0,359 mg, Celulosa Microcristalina 0,359 mg, Copovidona 0,428 mg, Hipromelosa 0,428 mg, Óxido de hierro rojo 0,16 mg.

Cada gragea de 25 mg contiene:

Clorhidrato de Imipramina 25,00 mg

Excipientes: Lactosa 17,250 mg, Talco 10,744 mg, Almidón 2,0 mg, Dióxido de Silicio 1,670 mg, Ácido Estéarico 1,0 mg, Glicerol 0,33 mg, Estearato de Magnesio 0,25 mg, Sacarosa 24,993 mg, Dióxido de Titanio 0,586 mg, Povidona 0,530 mg, Macrogol 0,357 mg, Celulosa Microcristalina 0,353 mg, Copovidona 0,428 mg, Hipromelosa 0,428 mg, Óxido de hierro rojo 0,141 mg.

13


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzen
 Gto. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

01855



En este prospecto
¿Qué es TOFRANIL® y para qué se utiliza?
Antes de tomar TOFRANIL®
Forma de utilizar TOFRANIL®
Posibles efectos adversos.
¿Como conservar TOFRANIL®?
Presentaciones

¿Qué es Tofranil® y para qué se utiliza?

Tofranil® contiene un componente activo denominado clorhidrato de imipramina, que pertenece a un grupo de medicamentos denominado Antidepresivos tricíclicos. Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas).

Tofranil® 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® son los estados de pánico, los cuadros de dolor crónico y la enuresis en los niños mayores de 6 años.

¿Como actúa Tofranil®?

Se considera que Tofranil® actúa tanto aumentando los niveles de mensajeros químicos (noradrenalina y serotonina) en el cerebro, prolongando sus efectos.

Monitoreo durante su tratamiento Tofranil®

Usted debe controlar si su paciente o pariente con depresión muestra signos de cambios en el comportamiento, tales como ansiedad inusual, inquietud, problemas para dormir, irritabilidad, agresividad, hiperexcitabilidad u otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión o ideas suicidas. Usted debe reportar dichos síntomas con el médico del paciente, en especial si son graves, comienzan abruptamente o no formaban parte de los síntomas que presenta el paciente antes. Usted debe evaluar la aparición de tales síntomas día a día, sobre todo al principio del tratamiento antidepresivo y cuando la dosis se aumenta o disminuye, ya que los cambios pueden ser abruptos.

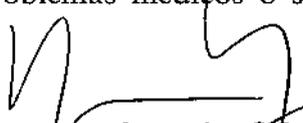
Este tipo de síntomas pueden estar asociados con un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas e indican la necesidad de un seguimiento muy cercano y, posiblemente, cambios en la medicación.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Tofranil® funciona o por qué este medicamento se le ha sido recetado, consulte a su médico.

Antes de tomar Tofranil®

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

Informe a su médico:


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

13

* si usted ha presentado alguna vez una reacción inusual o alérgica a clorhidrato de imipramina, a cualquier otro antidepresivo tricíclico o a cualquiera de los componentes que se encuentran en las grageas de Tofranil®.

* si usted ya está recibiendo un tipo de antidepresivo conocido como inhibidor de la monoamino-oxidasa (IMAO)

* si usted ha padecido en fecha reciente un ataque cardíaco o si padece de una enfermedad cardíaca severa.

Si algo de lo antes mencionado es aplicable, probablemente Tofranil® 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.
- * 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.

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.

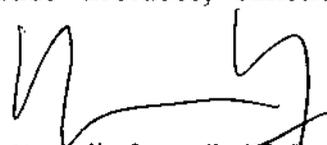
Su médico tendrá en cuenta esto antes y durante su tratamiento con Tofranil®.

Uso de otros medicamentos

Dígale a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Puesto que muchos medicamentos interactúan con Tofranil®, puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpir uno de los medicamentos. Es especialmente importante que su médico y/o farmacéutico sepa si usted bebe alcohol todos los días o si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: para la presión arterial o la función del corazón, otros antidepresivos, sedantes, tranquilizantes, barbitúricos, antiépilépticos, un medicamento llamado terbinafina utilizado por vía oral para el tratamiento de las infecciones de la piel, el cabello o las uñas por hongos, medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (anticoagulantes), medicamentos para el asma o las alergias, medicamentos para la enfermedad de Parkinson, preparados tiroideos, cimetidina, metilfenidato, anticonceptivos orales, estrógenos.

WS


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0855

ORIGINAL



Pacientes de edad avanzada

Por lo general, los pacientes de edad avanzada necesitan dosis menores que los pacientes de edad mediana. Los efectos adversos tienen mayores probabilidades de ocurrir en los pacientes de edad avanzada. Su médico le proporcionará cualquier información especial acerca de una dosificación cuidadosa y de la estrecha observación necesaria.

Niños y adolescentes

Tofranil® no debe ser administrado a los niños a menos que ello sea específicamente prescripto por un médico.

Embarazo y Período de Lactancia

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

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

Si usted maneja un vehículo o usa maquinarias

Tofranil® 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.

Información sobre algunos de los componentes de Tofranil®

Las grageas de Tofranil® contienen lactosa y sacarosa. Si su médico le ha informado que Ud. tiene algún tipo de intolerancia a los azúcares (por ej., lactosa, sacarosa) consúltele antes de tomar Tofranil®.

¿Cómo tomar Tofranil®?

Siga cuidadosamente las instrucciones del médico. No exceda la dosis recomendada.

¿Cuánto Tofranil® tomar?

Su médico decidirá la dosis más adecuada para su caso particular.

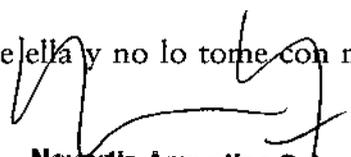
Para los trastornos del estado de ánimo y depresión, la dosis diaria es normalmente entre 50 mg y 100 mg.

Para los ataques de pánico, el tratamiento debe iniciarse con 10 mg al día, y después de unos pocos días, la dosis se aumentó lentamente hasta entre 75 mg y 150 mg.

Para las condiciones dolorosas crónicas, la dosis diaria es por lo general entre 25 mg y 75 mg. Para la enuresis en los niños (6 años o más), la dosis diaria es por lo general entre 20 mg y 80 mg, dependiendo de la edad del niño.

Tome Tofranil® como lo indique su médico. No tome más de ella y no lo tome con más frecuencia o por más tiempo de lo indicado.

MB


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



La depresión y los estados de ansiedad crónica requieren tratamiento a largo plazo con Tofranil®. No cambie ni suspenda el tratamiento sin antes consultar con su médico.

La dosis diaria habitual en el inicio del tratamiento es de 25 mg 1-3 veces al día. Su médico puede aumentar gradualmente la dosis diaria de 150-200 mg. Esta dosis debe ser alcanzada por el final de la primera semana y se mantuvo a esta dosis hasta que se observa una clara mejora. La dosis de mantenimiento, que debe ser determinado individualmente mediante la reducción con cautela la dosis, es generalmente 50-100 mg al día

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede sugerir una dosis mayor o menor.

¿Cuándo tomar Tofranil®?

Tomando Tofranil® a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo tomar sus medicamentos.

¿Durante cuánto tiempo tomar Tofranil®?

Siga tomando Tofranil® como su médico le indica.

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe tomar Tofranil®, hable con su médico o farmacéutico.

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

Si accidentalmente usted tomó varias grageas más que lo prescripto por su médico, concorra 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 disminuída; latidos cardíacos rápidos, lentos o irregulares; inquietud y agitación; pérdida de coordinación muscular y rigidez muscular; respiración superficial; convulsiones; vómitos; fiebre.

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

¿Qué sucede si olvida de tomar Tofranil®?

Si usted olvida tomar una dosis de Tofranil®, 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.

Si deja de tomar Tofranil®

Su médico le va a sugerir que usted reduzca la dosis gradualmente antes de interrumpir el tratamiento por completo. Esto es para evitar un empeoramiento de su condición y reducir el riesgo de síntomas de abstinencia, tales como dolor de cabeza, náuseas y malestar general.

MB

0855



Efectos Adversos

Tofranil® 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® 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 excreción 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.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

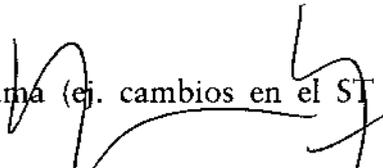
- Vea a su médico tan pronto como le sea posible si se presenta cualquiera de los siguientes efectos colaterales, puesto que ellos pueden requerir atención médica: si ve u oye cosas que no están realmente, ictericia, reacciones cutáneas (prurito o enrojecimiento), infecciones frecuente con fiebre y dolor 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.

Si presenta alguno de estos efectos adversos, póngase en contacto con su médico de inmediato.

Efectos adversos muy frecuentes

Afectan 1 o más de cada 10 pacientes.

- Aumento de peso
- Temblor
- Taquicardia sinusal, anormalidades del electrocardiograma (ej. cambios en el ST y onda T)


Novartis Argentina S.A.
 Farn. Sergio Imritzián
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



- Sofocos, hipotensión ortostática
- Boca seca, constipación
- Sudoración

Si alguno de estos efectos es grave, póngase en contacto con su médico cuanto antes.

Efectos adversos frecuentes

Afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Pérdida del apetito
- Inquietud, confusión, delirio, alucinaciones, ansiedad, agitación, manía, hipomanía, trastornos de la libido, trastornos del sueño, desorientación
- Mareo, cefalea, somnolencia, parestesias
- Visión borrosa, trastornos de la acomodación, poca producción de lágrimas
- Arritmias, palpitaciones, trastornos de la conducción (por ej. ensanchamiento del QRS, bloqueo de rama, cambios en el PQ).
- Náuseas, vómitos
- Pruebas de función hepática anormales
- Dermatitis alérgica, exantema, urticaria
- Trastornos de la micción
- Fatiga

Si alguno de estos efectos es grave, póngase en contacto con su médico cuanto antes.

Efectos adversos raros

Afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.

- Trastorno psicótico
- Convulsiones

Si alguno de estos efectos es grave, póngase en contacto con su médico cuanto antes.

Efectos adversos muy raros

Afectan menos de 1 de cada 10.000 pacientes

- Caries dentales
- Leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia
- Reacción anafiláctica
- Secreción inapropiada de hormona antidiurética
- Hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de peso
- Agresividad
- Mioclonías, síndrome extrapiramidal, ataxia, trastornos del habla, electroencefalograma normal
- Midriasis, glaucoma
- Tinnitus
- Insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsades de pointes

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imrltzen
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



- Púrpura, petequias, vasoespasmo, aumento de la presión arterial
- Alveolitis alérgica (con o sin eosinofilia)
- Íleo paralítico, estomatitis, trastornos abdominales, ulceraciones de la lengua
- Hepatitis (con o sin ictericia)
- Prurito, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, hiperpigmentación cutánea
- Retención urinaria
- Hipertrofia mamaria, galactorrea
- Astenia, edema (localizado o generalizado), fiebre, muerte súbita

También se reportaron (frecuencia desconocida)

- Alteraciones del sentido del gusto

Si alguno de estos efectos es grave, póngase en contacto con su médico cuanto antes.

Si usted observa cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico de inmediato.

¿Cómo conservar Tofranil®?

Conservar a temperatura menor de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Presentaciones

Tofranil® 10 mg: Envases con 60, 250, 1000 y 2000 grageas, siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

Tofranil® 25 mg: Envases con 25, 50, 60, 200 y 1000 grageas, siendo el último para "Uso exclusivo de hospitales"

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

Elaborado en: NOVARTIS BIOCENCIAS S.A. – Ibirama 518, Taboao da Serra, San Pablo, Brasil.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.
BPL: 19/04/2011


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imiltzien
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL



06 25

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**TOFRANIL® PM
PAMOATO DE IMIPRAMINA**

Cápsulas
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico Lista IV

Industria Brasileira

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 tricíclico, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas). Código ATC N06A A02.

INDICACIONES

Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia (DSM IV)

Trastorno por Dolor Crónico Asociado a Factores Psicológicos o Enfermedad Médica (DSM IV).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Imipramina tiene propiedades alfa-adrenolíticas, antihistamínicas, anticolinérgicas y bloqueantes de los receptores de la serotonina (5-HT). No obstante, se piensa que su principal actividad terapéutica radica en la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT).

Imipramina es un bloqueante "mixto" de la recaptación, es decir, inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina prácticamente en la misma medida.

Farmacocinética

Absorción

Pamoato de imipramina se absorbe en forma rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal, alcanzando una concentración plasmática máxima (C_{máx}) de 34-137 ng/mL dentro de las 1,75-5 horas luego de administrada la dosis. Los alimentos no ejercen ningún efecto sobre su absorción o biodisponibilidad. Imipramina administrada por vía

MS

01855



oral sufre un metabolismo de primer paso hepático durante el cual se transforma en desipramina, un metabolito que posee también actividad antidepresiva.

Luego de la administración oral de 75 mg de Tofranil® PM, dentro de las 4 horas alcanzan concentraciones de 23,0 ng/mL.

La biodisponibilidad y $C_{máx}$ de las cápsulas de Tofranil® PM son un 20% y un 38% más bajas que las de Tofranil® grageas, respectivamente. Cuando se cambia de Tofranil® grageas a cápsulas de Tofranil® PM o viceversa, se deberá tener en cuenta esta diferencia en el Área Bajo la Curva de concentración plasmática (ABC).

Distribución

Imipramina y desipramina se unen a las proteínas plasmáticas en un 60-96% y 73-92% respectivamente. Las concentraciones de imipramina en el líquido cefalorraquídeo y el plasma se hallan estrechamente correlacionadas. Los volúmenes de distribución aparente de imipramina y desipramina son de 10-20 L/Kg y 10-50 L/kg de peso, respectivamente. Tanto imipramina como su metabolito desipramina se excretan en la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas.

Metabolismo

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. Imipramina y desipramina sufren hidroxilación catalizada por el CYP2D6 a las formas 2-hidroxiimipramina y 2-hidroxidesipramina. El CYP2D6 presenta polimorfismo genético, y la exposición de la imipramina es 2 veces mayor en metabolizadores rápidos que en metabolizadores lentos.

Eliminación

Imipramina se elimina de la sangre con una vida media promedio de 4,0-17,6 horas luego de una única dosis oral, y de 9,2-20,2 horas luego de dosis múltiples por vía oral. Cerca del 80% se excreta por orina y el 20% en las heces, principalmente en forma de metabolitos inactivos. La hidroxilación es la vía de eliminación más importante de imipramina y desipramina. Los metabolitos hidroxilados son excretados por N-glucuronidación (UGT1A4). La excreción urinaria de imipramina y de su metabolito activo desipramina es de aproximadamente un 5% y 6% respectivamente.

Poblaciones especiales

Efecto de la edad

El clearance y la vida media de eliminación no difieren significativamente entre niños y adultos, pero la variabilidad interindividual es alta. Debido al clearance metabólico reducido, las concentraciones plasmáticas de imipramina son mayores en pacientes ancianos que en pacientes jóvenes.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa, no se presentan cambios en la cinética de excreción renal de imipramina y sus metabolitos biológicamente activos no conjugados. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de los metabolitos

M3



conjugados, los cuales son considerados biológicamente inactivos, son elevadas. La acumulación de metabolitos inactivos puede conducir a la acumulación del fármaco original y de su metabolito activo. En casos de insuficiencia renal moderada o severa se recomienda el monitoreo del paciente durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

Debido a que imipramina es objeto de un extenso metabolismo hepático mediado por las formas CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 y CYP1A2, la insuficiencia hepática puede afectar su farmacocinética. En caso de insuficiencia hepática, se recomienda vigilar al paciente durante el tratamiento.

Origen étnico

Aunque no se han investigado detalladamente los efectos del origen étnico y de la raza en la farmacocinética de imipramina, el metabolismo de imipramina y de su metabolito activo depende de factores genéticos que convierten a los pacientes en metabolizadores lentos o rápidos del fármaco y de su metabolito en las diferentes poblaciones.

Ensayos clínicos

Recientemente no se han realizado ensayos clínicos con Tofranil®.

Datos de toxicidad preclínica

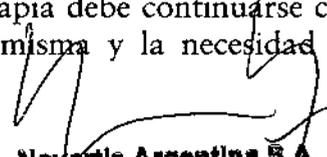
Estudios de mutagenicidad en ratones arrojaron resultados contradictorios. No hubo indicios de poder carcinógeno de imipramina en un estudio de carcinogenicidad en ratas. Estudios en 4 especies (ratón, rata, conejo y mono) llevaron a la conclusión de que imipramina administrada en forma oral no posee 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 debe adaptarse al cuadro individual del paciente. El objetivo es lograr un efecto óptimo en tanto se mantengan las dosis tan bajas como sea posible, incrementándolas con precaución. Debido a esto es recomendable iniciar el tratamiento con Tofranil® grageas en dosis de 10 mg ó 25 mg. Tofranil® PM debería utilizarse sólo si se requiere una dosis diaria de 75 mg o más. 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.

Una vez obtenido el efecto deseado, el mantenimiento de la terapia debe continuarse con la dosis óptima para evitar una recaída. La duración de la misma y la necesidad de tratamiento adicional deben evaluarse periódicamente.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzián
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

M3

0855



La suspensión brusca del tratamiento con antidepresivos, incluido Tofranil®, debe evitarse debido al riesgo de aparición de síntomas de abstinencia y posible empeoramiento del estado psiquiátrico.

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 la 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®.

Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia (DSM IV)

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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada generalmente muestran una mayor respuesta a Tofranil® que los pacientes de edad intermedia. Por lo tanto, debería comenzarse con una dosis más baja e ir incrementándola con precaución. Comenzar el tratamiento con 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 mantenerlo hasta la finalización del tratamiento. Generalmente no es necesario administrar más de 75 mg/día en estos

0855



pacientes. Si la dosis diaria requerida es de 75 mg, se podrán utilizar las cápsulas de Tofranil® PM. Dosis más elevadas que las recomendadas pueden utilizarse con precaución en caso de ser requeridas (ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

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.

Pacientes con insuficiencia renal

Tofranil® debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal, y la función renal debe monitorearse periódicamente (ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

Pacientes con insuficiencia hepática

Tofranil® debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, y la función hepática debe monitorearse periódicamente (ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

Modo de administración

Tofranil® puede administrarse con o sin alimentos.

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 Monoaminoxidasa (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 moclobemida.

Infarto de miocardio reciente.

Síndrome congénito del intervalo QT prolongado.

ADVERTENCIAS

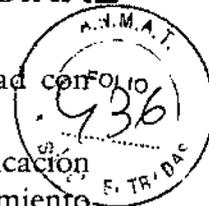
Las cápsulas de Tofranil® PM no deberán ser utilizadas en niños y adolescentes debido al elevado potencial de sobredosis aguda por las altas dosis contenidas en las cápsulas.

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

MS

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imitzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



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®.

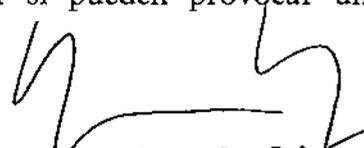
En pacientes predispuestos, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis farmacógenas (delirantes), en particular por la noche. Ellas desaparecen en el lapso de unos pocos días luego de haber sido retirada la droga.

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.

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 una intervalo QTc prolongado (por ej. Tioridazina).

MB


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



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 (IRSS), 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 corneal 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.

Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles enzimáticos hepáticos en pacientes con enfermedad hepática.

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Se ha informado un aumento de las caries dentales durante el tratamiento a largo plazo con antidepresivos 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 hematológicos 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 antidepresivos 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).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son particularmente susceptibles a los efectos adversos anticolinérgicos (ej. delirio, íleo paralítico), neurológicos, psiquiátricos y cardiovasculares (ej. hipotensión ortostática) de los antidepresivos tricíclicos. Su capacidad para metabolizar y eliminar drogas puede hallarse reducida, llevando ello al riesgo de concentraciones plasmáticas elevadas con dosis terapéuticas. Por lo tanto, es aconsejable administrar dosis bajas a estos pacientes, preferentemente antes de acostarse (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES"), y monitorear la función cardíaca y el ECG.

Insuficiencia hepática

Debido a que los antidepresivos tricíclicos son metabolizados en el hígado, deben administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles enzimáticos hepáticos (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" Y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

Insuficiencia renal

Tofranil® debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, debido a la posible acumulación del fármaco. Se recomienda el monitoreo de la función renal (ver

"POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION
 "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES")



PRECAUCIONES

Interacciones que resultan en una contraindicación

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (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 antidepresivos 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 antidepresivo tricíclico.

Interacciones que llevan a desaconsejar la coadministración

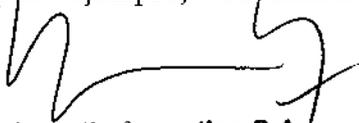
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Los ISRS tales como fluoxetina, paroxetina, sertralina o citalopram son potentes inhibidores del CYP2D6. La fluvoxamina es un inhibidor potente de CYP1A2 y un inhibidor moderado del CYP2D6. Por ende, la coadministración de ISRS y Tofranil®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

Antiarrítmicos: Los antiarrítmicos (como la quinidina) que son potentes inhibidores de la CYP2D6, no deben ser usados en combinación con antidepresivos tricíclicos.

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, antidepresivos tricíclicos o litio (ver "ADVERTENCIAS").

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.

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


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imiltzian
 Gto. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Drogas que prolongan el intervalo QT: La coadministración de imipramina con drogas con potencial para prolongar el intervalo QT (ej. tioridazina, cisapride, cotrimoxazol), puede producir prolongación del intervalo QT y Torsades de pointes.



Interacciones que deben tenerse en consideración

Interacciones que potencian el efecto de Tofranil®

Antipsicóticos: La comedición puede dar por resultado niveles plasmáticos aumentados de antidepresivos tricíclicos, un umbral convulsivo disminuido 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.

Cimetidina, metilfenidato: Estas drogas pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos, cuya dosificación, por consiguiente, debe ser reducida. La coadministración con el antagonista del receptor histaminérgico 2 (H₂) cimetidina (un inhibidor de varias enzimas del P450, incluyendo la CYP2D6 y CYP3A4), puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos. Por lo tanto, las dosis de imipramina deben reducirse cuando se administra junto con cimetidina y metilfenidato.

Bloqueantes de los canales de calcio: Verapamilo y diltiazem pueden interferir con el metabolismo de imipramina, incrementando de esa manera las concentraciones plasmáticas de imipramina.

Estrógenos: Existe evidencia de que los estrógenos pueden reducir en ocasiones los efectos de Tofranil®, causando al mismo tiempo, paradójicamente, toxicidad por Tofranil®. Los anticonceptivos orales pueden inhibir el metabolismo de imipramina e incrementar sus concentraciones plasmáticas.

Interacciones que disminuyen el efecto de Tofranil®

Inductores de las enzimas hepáticas

La coadministración de drogas que activan el sistema enzimático de la CYP450, particularmente CYP3A4, CYP2C19, y/o CYP1A2, puede acelerar el metabolismo de imipramina y reducir sus concentraciones plasmáticas.

Inductores enzimáticos como los antiépilépticos (por ejemplo, barbitúricos, carbamacepina, fenitoína y nicotina), pueden acelerar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de la imipramina, conduciendo a una menor eficacia. Los niveles plasmáticos de fenitoína y carbamacepina pueden aumentar, con los correspondientes efectos adversos. Puede ser necesario ajustar la dosificación de estas drogas.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzien
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0855

ORIGINAL



Interacciones que afectan a otras drogas

Bloqueantes adrenérgicos: Tofranil® PM puede disminuir o abolir los antihipertensivos de guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina y alfa-metildopa. Los pacientes que requieren comedicación 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.

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

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 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 desipramina se excretan en 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, mareo, y otras alteraciones del sistema nervioso y psiquiátricas (alucinaciones, convulsiones, somnolencia, confusión, desorientación, delirio, etc.), 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 depresoras del SNC pueden potenciar estos efectos (ver "Interacciones").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

MS


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



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.

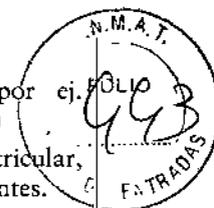
Si tienen lugar reacciones neurológicas o psíquicas severas, Tofranil® PM debe ser retirado.

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

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos o durante la etapa de post-comercialización del producto se encuentran listadas según sistemas de órganos según MedDRA. 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 y desconocidos (estudios post-comercialización).

Tabla 1

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
<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>	Mioclónias, 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, anormalidades 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 cardiaca, 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, vasoespasmo, 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.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Disgeusia.
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

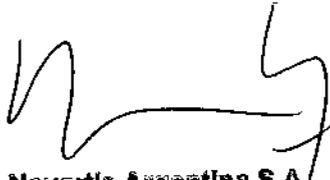
Síntomas de suspensión abrupta

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

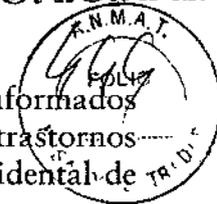
Los estudios epidemiológicos que se han realizado principalmente en pacientes mayores de 50 años han revelado un aumento del riesgo de fracturas en pacientes tratados con IRSSs y antidepresivos tricíclicos. Se desconoce el mecanismo que conduce a este mayor riesgo.

MS


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

0855

ORIGINAL



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.

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 Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imitzlan
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

0855

ORIGINAL



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. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 19/04/2011

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



INFORMACION PARA EL PACIENTE

TOFRANIL® PM
PAMOATO DE IMIPRAMINA

Cápsulas
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico Lista IV

Industria Brasileña

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar TOFRANIL® PM
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

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.

- En este prospecto
- ¿Qué es TOFRANIL® PM y para qué se utiliza?
- Antes de tomar TOFRANIL® PM
- Forma de utilizar TOFRANIL® PM
- Posibles efectos adversos.
- Como conservar TOFRANIL® PM
- Presentaciones

¿Qué es Tofranil® PM y para qué se utiliza?

Tofranil® PM contiene un componente activo denominado clorhidrato de imipramina, que pertenece a un grupo de medicamentos denominado Antidepresivos tricíclicos. Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

M3



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® son los estados de pánico y los cuadros de dolor crónico.

¿Como actúa Tofranil® PM?

Se cree que Tofranil® PM actúa tanto aumentando los niveles de mensajeros químicos (noradrenalina y serotonina) en el cerebro, como prolongando sus efectos.

Monitoreo durante su tratamiento Tofranil® PM

Usted debe controlar si su paciente o pariente con depresión muestra signos de cambios en el comportamiento, tales como ansiedad inusual, inquietud, problemas para dormir, irritabilidad, agresividad, hiperexcitabilidad u otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión o ideas suicidas. Usted debe reportar dichos síntomas con el médico del paciente, en especial si son graves, comienzan abruptamente o no formaban parte de los síntomas que presenta el paciente antes. Usted debe evaluar la aparición de tales síntomas día a día, sobre todo al principio del tratamiento antidepresivo y cuando la dosis se aumenta o disminuye, ya que los cambios pueden ser abruptos.

Este tipo de síntomas pueden estar asociados con un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas e indican la necesidad de un seguimiento muy cercano y, posiblemente, cambios en la medicación.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Tofranil® funciona o por qué este medicamento se le ha sido recetado, consulte a su médico.

Antes de tomar Tofranil® PM

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

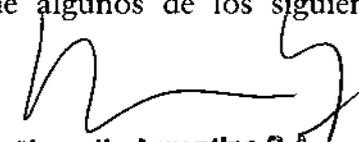
Informe a su médico:

- * si usted ha presentado alguna vez una reacción inusual o alérgica a clorhidrato de imipramina, a cualquier otro antidepresivo tricíclico o a cualquiera de los componentes que se encuentran en las grageas de Tofranil®.
- * si usted ya está recibiendo un tipo de antidepresivo conocido como inhibidor de la monoamino-oxidasa (MAO)
- * si usted ha padecido en fecha reciente un ataque cardíaco o si padece de una enfermedad cardíaca severa.

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

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

- * ideas suicidas.
- * crisis epilépticas.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imitzian
 Gta. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



- * latidos cardíacos irregulares.
- * 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.

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®.

Uso de otros medicamentos

Dígale a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Puesto que muchos medicamentos interactúan con Tofranil®, puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpir uno de los medicamentos. Es especialmente importante que su médico y/o farmacéutico sepa si usted bebe alcohol todos los días o si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: para la presión arterial o la función del corazón, otros antidepresivos, sedantes, tranquilizantes, barbitúricos, antiepilépticos, un medicamento llamado terbinafina utilizado por vía oral para el tratamiento de las infecciones de la piel, el cabello o las uñas por hongos, medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (anticoagulantes), medicamentos para el asma o las alergias, medicamentos para la enfermedad de Parkinson, preparados tiroideos, cimetidina, metilfenidato, anticonceptivos orales, estrógenos.

Pacientes de edad avanzada

Por lo general, los pacientes de edad avanzada necesitan dosis menores que los pacientes de edad mediana. Los efectos adversos tienen mayores probabilidades de ocurrir en los pacientes de edad avanzada. Su médico le proporcionará cualquier información especial acerca de una dosificación cuidadosa y de la estrecha observación necesaria.

Niños y adolescentes

Tofranil® PM no debe ser administrado a niños ni adolescentes.

Embarazo y Período de Lactancia

M3



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imiltzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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

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

Si usted maneja un vehículo o usa maquinarias

Tofranil® 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.

¿Cómo tomar Tofranil® PM?

Siga cuidadosamente las instrucciones del médico. No exceda la dosis recomendada.

¿Cuánto Tofranil® tomar PM?

Su médico decidirá la dosis más adecuada para su caso particular.

Para los trastornos del estado de ánimo y depresión, la dosis diaria es normalmente entre 50 mg y 100 mg.

Para los ataques de pánico, el tratamiento debe iniciarse con 10 mg al día, y después de unos pocos días, la dosis se aumentó lentamente hasta entre 75 mg y 150 mg.

Para las condiciones dolorosas crónicas, la dosis diaria es por lo general entre 25 mg y 75 mg.

Tome Tofranil® PM como lo indique su médico. No tome más de ella y no lo tome con más frecuencia o por más tiempo de lo indicado.

La depresión y los estados de ansiedad crónica requieren tratamiento a largo plazo con Tofranil® PM. No cambie ni suspenda el tratamiento sin antes consultar con su médico.

La dosis diaria habitual en el inicio del tratamiento es de 25 mg 1-3 veces al día. Su médico puede aumentar gradualmente la dosis diaria de 150-200 mg. Esta dosis debe ser alcanzada por el final de la primera semana y se mantuvo a esta dosis hasta que se observa una clara mejora. La dosis de mantenimiento, que debe ser determinado individualmente mediante la reducción con cautela la dosis, es generalmente 50-100 mg al día

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede sugerir una dosis mayor o menor.

¿Cuándo tomar Tofranil® PM?

Tomando Tofranil® PM a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo tomar sus medicamentos.

¿Durante cuánto tiempo tomar Tofranil® PM?

Siga tomando Tofranil® PM como su médico le indica.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

MS



Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe tomar Tofranil® PM, hable con su médico o farmacéutico.

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

Si accidentalmente usted tomó varias cápsulas más que lo prescripto por su médico, concorra 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 disminuída; latidos cardíacos rápidos, lentos o irregulares; inquietud y agitación; pérdida de coordinación muscular y rigidez muscular; respiración superficial; convulsiones; vómitos; fiebre.

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

¿Qué sucede si olvida de tomar Tofranil® PM?

Si usted olvida tomar una dosis de Tofranil®, 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.

Si deja de tomar Tofranil® PM

Su médico le va a sugerir que usted reduzca la dosis gradualmente antes de interrumpir el tratamiento por completo. Esto es para evitar un empeoramiento de su condición y reducir el riesgo de síntomas de abstinencia, tales como dolor de cabeza, náuseas y malestar general.

Efectos Adversos

Tofranil® 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® 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, sobreexcitación, irritabilidad, agresividad, dificultades sexuales, falta de sensibilidad u hormigueo en las piernas o

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imiltzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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 excreción 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.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

- 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.

Si presenta alguno de estos efectos adversos, póngase en contacto con su médico de inmediato.

Efectos adversos muy frecuentes

Afectan 1 o más de cada 10 pacientes.

- Aumento de peso
- Temblor
- Taquicardia sinusal, anormalidades del electrocardiograma (ej. cambios en el ST y onda T)
- Sofocos, hipotensión ortostática
- Boca seca, constipación
- Sudoración

Si alguno de estos efectos es grave, póngase en contacto con su médico cuanto antes.

Efectos adversos frecuentes

Afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Pérdida del apetito
- Inquietud, confusión, delirio, alucinaciones, ansiedad, agitación, manía, hipomanía, trastornos de la libido, trastornos del sueño, desorientación
- Mareo, cefalea, somnolencia, parestesias
- Visión borrosa, trastornos de la acomodación, poca producción de lágrimas
- Arritmias, palpitaciones, trastornos de la conducción (por ej. ensanchamiento del QRS, bloqueo de rama, cambios en el PQ).

M3



- Náuseas, vómitos
- Pruebas de función hepática anormales
- Dermatitis alérgica, exantema, urticaria
- Trastornos de la micción
- Fatiga

Si alguno de estos efectos es grave, póngase en contacto con su médico cuanto antes.

Efectos adversos raros

Afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.

- Trastorno psicótico
- Convulsiones

Si alguno de estos efectos es grave, póngase en contacto con su médico cuanto antes.

Efectos adversos muy raros

Afectan menos de 1 de cada 10.000 pacientes

- Caries dentales
- Leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia
- Reacción anafiláctica
- Secreción inapropiada de hormona antidiurética
- Hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de peso
- Agresividad
- Mioclonías, síndrome extrapiramidal, ataxia, trastornos del habla, electroencefalograma normal
- Midriasis, glaucoma
- Tinnitus
- Insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsades de pointes
- Púrpura, petequias, vasoespasmo, aumento de la presión arterial
- Alveolitis alérgica (con o sin eosinofilia)
- Íleo paralítico, estomatitis, trastornos abdominales, ulceraciones de la lengua
- Hepatitis (con o sin ictericia)
- Prurito, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, hiperpigmentación cutánea
- Retención urinaria
- Hipertrofia mamaria, galactorrea
- Astenia, edema (localizado o generalizado), fiebre, muerte súbita

También se reportaron (frecuencia desconocida)

- Alteraciones del sentido del gusto

Si alguno de estos efectos es grave, póngase en contacto con su médico cuanto antes.

0855

ORIGINAL

Si usted observa cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico de inmediato.



¿Cómo conservar Tofranil® PM?

Conservar a temperatura menor de 30°C, Proteger de la Humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Presentaciones

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

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

Elaborado en: NOVARTIS BIOCENCIAS S.A. - Ibirama 518, Taboao da Serra, San Pablo, Brasil.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

BPL: 19/04/2011

Handwritten mark

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado