

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOFRANIL 10 mg compresse rivestite

TOFRANIL 25 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TOFRANIL 10 mg compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene: Principio attivo: imipramina cloridrato 10 mg

TOFRANIL 25 mg compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene: Principio attivo: imipramina cloridrato 25 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

##### Adulti

Fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva. Depressione reattiva. Depressione mascherata. Depressione neurotica. Depressione in corso di psicosi schizofreniche. Depressioni involutive. Depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

La posologia e le modalità di somministrazione devono essere determinate individualmente dal medico curante ed adattate alle condizioni del paziente.

Di regola si deve cercare di ottenere l'effetto ottimale con le dosi minime efficaci, aumentandole poi con gradualità e cautela, specialmente nei pazienti anziani, poichè questa categoria di pazienti generalmente mostra una risposta più marcata a Tofranil rispetto ai pazienti di età intermedia.

**Le compresse devono essere deglutite intere, senza masticarle.**

##### Adulti

#### **Depressioni e sindromi depressive**

##### Adulti ospedalizzati

Iniziare con 25 mg 3 volte al giorno e aumentare progressivamente di 25 mg al giorno fino a 200 mg/die, dosaggio che deve essere mantenuto fino a

quando non si riscontri un chiaro miglioramento clinico. In casi gravi si possono somministrare 300 mg/die suddivisi in 3 somministrazioni. La dose di mantenimento, da determinarsi di volta in volta per ogni singolo paziente, di solito è pari a 100 mg/die.

#### Adulti in trattamento ambulatoriale

Iniziare con 25 mg 1-3 volte al giorno e aumentare gradualmente sino a 150-200 mg/die, da raggiungersi nell'arco di una settimana; tale dosaggio andrà mantenuto fino a che non si riscontri un chiaro miglioramento clinico. La dose di mantenimento, da determinarsi di caso in caso riducendo gradualmente il dosaggio, è di solito 50-100 mg al giorno.

#### Anziani

All'inizio del trattamento somministrare 10 mg al giorno da aumentare gradualmente fino a raggiungere, nell'arco di 10 giorni, la dose ottimale di 30-50 mg al giorno, da mantenere fino alla fine del trattamento.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità crociata ad altri antidepressivi triciclici appartenenti al gruppo delle dibenzazepine.

Tattamento contemporaneo o nelle due settimane precedenti o successive con un farmaco inibitore delle monoaminossidasi (IMAO) (vedere paragrafo 4.5).

Tattamento concomitante con inibitori selettivi e reversibili delle MAO-A, quali moclobemide.

Glaucoma.

Ipertrofia prostatica, stenosi pilorica e altre affezioni stenose dell'apparato gastro-enterico e genito-urinario.

Malattie epatiche.

Insufficienza cardiaca. Disturbi del ritmo e della conduzione miocardica.

Periodo di recupero post-infartuale.

Gravidanza accertata o presunta.

Allattamento.

Soggetti di età inferiore a 18 anni.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### **Uso nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni**

Gli antidepressivi triciclici non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti sotto i 18 anni. Gli studi condotti nella depressione in bambini di questo gruppo di età non hanno dimostrato l'efficacia per questa classe di farmaci. Studi con altri antidepressivi hanno messo in evidenza rischio di suicidio, autolesionismo e ostilità correlato con tali farmaci. Tale rischio può verificarsi anche con gli antidepressivi triciclici.

Inoltre, gli antidepressivi triciclici sono associati ad un rischio di eventi avversi cardiovascolari in tutti i gruppi di età. Deve essere tenuto presente che non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti riguardanti la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

### IDEAZIONE/COMPORAMENTO SUICIDARIO

#### Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Tofranil è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della

necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

In questi pazienti, l'eventualità di modificare il regime terapeutico, inclusa l'interruzione del trattamento, dovrebbe essere considerata, soprattutto se tali sintomi sono gravi, di insorgenza brusca o non sono parte dei sintomi presentati dal paziente prima del trattamento (vedere anche "Interruzione del trattamento" nel paragrafo 4.4).

Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, le prescrizioni di Tofranil devono essere per i quantitativi minimi di compresse utili ad una buona gestione del paziente.

### **Altri effetti psichiatrici**

Molti pazienti con attacchi di panico hanno riportato una intensificazione dell'ansia all'inizio del trattamento con Tofranil (vedere paragrafo 4.2); questo effetto paradossale è molto evidente nei primi giorni di trattamento, per poi generalmente scomparire nell'arco di 2 settimane.

E' stata occasionalmente osservata esacerbazione di stati psicotici in pazienti affetti da schizofrenia che assumono antidepressivi triciclici.

In pazienti con disturbi affettivi bipolari, in trattamento con antidepressivi triciclici, è stata segnalata l'insorgenza di episodi di mania o ipomania durante la fase depressiva. In questi casi è necessario ridurre il dosaggio o sospendere Tofranil e somministrare farmaci antipsicotici. Dopo aver tenuto sotto controllo questi episodi, se necessario, si può riprendere un trattamento a basso dosaggio con Tofranil.

In pazienti predisposti ed in pazienti anziani, gli antidepressivi triciclici possono provocare, soprattutto di notte, psicosi farmacoindotte (deliri), che scompaiono in pochi giorni non appena si sospende il farmaco.

### **Disturbi cardiaci e vascolari**

Il trattamento con Tofranil deve essere somministrato con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, soprattutto quelli con insufficienza cardiovascolare, disturbi della conduzione (es. blocco atrioventricolare di grado da I a III), o aritmie. In questi pazienti, così come nei pazienti anziani, si raccomanda il monitoraggio della funzione cardiaca e del quadro elettrocardiografico.

A dosi sovra-terapeutiche di Tofranil, si sono verificati casi isolati di prolungamento dell'intervallo QTc e casi molto rari di tachicardia ventricolare e morte improvvisa, principalmente in correlazione al sovradosaggio, ma anche

in alcuni casi di terapie concomitanti che di per se' possono condurre ad un intervallo QTc prolungato (es.: tioridazina).

Prima di iniziare il trattamento si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, in quanto, nei pazienti con ipotensione posturale o con disfunzioni a livello circolatorio, si può verificare una caduta della pressione arteriosa.

### **Convulsioni**

Gli antidepressivi triciclici possono abbassare la soglia convulsiva. Il loro impiego, quindi, negli epilettici e nei pazienti con altri fattori predisponenti, quali danni cerebrali di varia eziologia, uso concomitante di neurolettici, astinenza da alcool o da farmaci con proprietà anticonvulsive (es. benzodiazepine), è consentito solo sotto stretta sorveglianza del medico. L'insorgenza di convulsioni sembra essere dose-dipendente, pertanto le dosi giornaliere raccomandate non devono essere superate .

Come per altri antidepressivi triciclici, la contemporanea terapia elettroconvulsiva deve essere condotta solo da personale particolarmente esperto.

### **Effetti anticolinergici**

Per le sue proprietà anticolinergiche, Tofranil deve essere utilizzato con cautela in pazienti con una storia di aumentata pressione intraoculare, glaucoma ad angolo chiuso o ritenzione urinaria (es.: patologie prostatiche) .

La diminuzione della lacrimazione e l'accumulo di secrezioni mucoidi, dovute alle proprietà anticolinergiche degli antidepressivi triciclici, possono danneggiare l'epitelio corneale in pazienti portatori di lenti a contatto .

### **Particolari categorie di pazienti**

Si raccomanda particolare cautela quando si somministrano antidepressivi triciclici a pazienti con gravi disfunzioni epatiche o renali e tumori delle ghiandole surrenali (feocromocitoma, neuroblastoma) in quanto si possono provocare crisi ipertensive.

Cautela è richiesta anche nei pazienti ipertiroidei o nei pazienti che assumono preparati tiroidei, a causa della possibilità di un aggravamento degli effetti indesiderati di natura cardiaca.

Nel caso di pazienti con disfunzioni epatiche, è opportuno controllare periodicamente i livelli degli enzimi epatici.

Si raccomanda cautela qualora si somministri Tofranil in pazienti con stipsi cronica. Gli antidepressivi triciclici possono provocare ileo paralitico, particolarmente nei pazienti anziani o costretti a letto per lunghi periodi.

Lunghi trattamenti con antidepressivi triciclici possono portare ad un aumento dell'incidenza delle carie dentali. Si consiglia pertanto di effettuare controlli regolari durante trattamenti prolungati.

#### **Conta dei globuli bianchi**

Sebbene si siano riscontrati solo isolati casi di alterazione del numero dei globuli bianchi in seguito a trattamento con Tofranil, è opportuno effettuare periodici controlli della crasi ematica e monitorare l'insorgenza di sintomi quali febbre e mal di gola, particolarmente durante i primi mesi di terapia e nel corso di trattamenti prolungati.

#### **Anestesia**

Prima di un'anestesia locale o generale, è opportuno informare l'anestesista che il paziente è in trattamento con Tofranil (vedere paragrafo 4.5).

#### **Interruzione del trattamento**

Si deve evitare l'improvvisa interruzione del trattamento a causa della possibile insorgenza di reazioni avverse. Se viene deciso di interrompere il trattamento, il dosaggio del farmaco deve essere ridotto il più rapidamente possibile, tenendo comunque in considerazione che l'interruzione brusca può essere associata con certi sintomi (vedere paragrafo 4.8 per la descrizione dei rischi da interruzione di terapia con Tofranil).

#### **Lattosio e saccarosio**

Tofranil compresse rivestite contiene lattosio e saccarosio.

Usare cautela nella somministrazione a pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, intolleranza al fruttosio, insufficienza di sucrali isomaltasi e lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

**Si raccomanda di non assumere bevande alcoliche durante la terapia con Tofranil.**

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

- ***Inibitori delle monoaminossidasi:*** gli antidepressivi triciclici non debbono essere associati a farmaci IMAO per la possibilità di gravi effetti collaterali (ipertermia, convulsioni, crisi ipertensive, miocloni, agitazione, delirio, coma). La stessa cautela deve essere osservata quando viene somministrato un IMAO dopo un precedente trattamento con Tofranil. In entrambi i casi, Tofranil o il farmaco IMAO devono essere inizialmente somministrati a basse dosi, che possono poi essere gradualmente aumentate monitorando gli effetti (vedere paragrafo 4.3).

Alcuni dati indicano che gli antidepressivi triciclici possono essere somministrati soltanto 24 ore dopo la somministrazione di un inibitore reversibile della MAO di tipo A, quale ad esempio la moclobemide; tuttavia l'intervallo di wash-out di 2 settimane va in ogni caso osservato se l'inibitore delle MAO-A viene somministrato dopo un trattamento con un antidepressivo triciclico .

- **Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):** la somministrazione contemporanea può provocare effetti additivi sul sistema serotoninergico. La fluoxetina e la fluvoxamina possono anche causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di imipramina con conseguente insorgenza di effetti indesiderati.
- **Sostanze ad azione depressiva sul SNC:** gli antidepressivi triciclici possono accentuare l'azione dell'alcool e di altri farmaci ad azione depressiva sul SNC come gli ipnotici, i sedativi, gli ansiolitici e gli anestetici.
- **Neurolettici:** la somministrazione contemporanea di neurolettici e antidepressivi triciclici può indurre un aumento della concentrazione plasmatica di questi ultimi, un abbassamento della soglia convulsiva e l'insorgenza di crisi convulsive. La somministrazione contemporanea di tioridazina può indurre gravi aritmie cardiache.
- **Bloccanti dei neuroni adrenergici:** gli antidepressivi triciclici bloccano il recupero sinaptico della guanetidina e di altri ipotensivi con analogo meccanismo di azione, riducendone l'attività terapeutica. Pertanto si consiglia di somministrare ai pazienti che necessitano di un trattamento antipertensivo farmaci con differente meccanismo d'azione (es. diuretici, vasodilatatori o  $\beta$ -bloccanti).
- **Anticoagulanti:** gli antidepressivi triciclici, inibendo il metabolismo epatico dei farmaci cumarinici, possono aumentare l'effetto anticoagulante. Si consiglia pertanto un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di protrombina.
- **Farmaci anticolinergici:** richiede attenzione l'impiego di farmaci parasimpaticolitici (es. fenotiazine, farmaci utilizzati nella terapia del morbo di Parkinson, antistaminici, atropina, biperidene) in quanto gli antidepressivi triciclici possono potenziarne gli effetti a livello dell'occhio, del Sistema Nervoso Centrale, intestino e vescica.
- **Farmaci simpaticomimetici:** durante il trattamento non debbono, in generale, essere somministrati farmaci simpaticomimetici (es. adrenalina,

noradrenalina, isoprenalina, efedrina, fenilefrina) i cui effetti, specie quelli sul cuore e sul circolo, possono essere sensibilmente accentuati.

L'associazione tra imipramina e L-dopa facilita la comparsa di ipotensione e di aritmie cardiache.

Il malato dovrà inoltre evitare l'uso di decongestionanti nasali e prodotti usati nella cura dell'asma e delle pollinosi, contenenti sostanze simpaticomimetiche.

- **Chinidina:** gli antidepressivi triciclici non devono essere impiegati in associazione con antiaritmici di tipo chinidinico.
- **Induttori degli enzimi epatici:** i farmaci che attivano il sistema enzimatico epatico delle mono-ossigenasi (es. carbamazepina, barbiturici, fenitoina, nicotina, contraccettivi orali) possono accelerare il metabolismo di imipramina e quindi abbassarne le concentrazioni plasmatiche, riducendo così la sua efficacia. Inoltre, le concentrazioni seriche di fenitoina e carbamazepina possono aumentare, con conseguente insorgenza di effetti indesiderati. Può essere necessario aggiustare il dosaggio di questi farmaci, mentre varie fenotiazine, l'aloiperidolo e la cimetidina ne possono ritardare l'eliminazione aumentandone la concentrazione ematica. Il legame dell'imipramina con le proteine del plasma può essere ridotto per competizione da fenitoina, fenilbutazone, acido acetilsalicilico, scopolamina e fenotiazine.
- **Cimetidina, metilfenidato:** poichè questi farmaci innalzano la concentrazione plasmatica degli antidepressivi triciclici, il dosaggio di questi ultimi deve essere ridotto in caso di somministrazione contemporanea.
- **Estrogeni:** è stato riscontrato che la somministrazione contemporanea di estrogeni può provocare in alcuni casi un effetto paradossale di riduzione dell'efficacia e nello stesso tempo di aumento della tossicità di Tofranil .

#### 4.6. **Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Da non usare in gravidanza accertata o presunta.

##### **Allattamento**

Poichè l'imipramina e il suo metabolita desmetilimipramina passano nel latte materno, nelle donne che allattano il trattamento con Tofranil deve essere gradualmente sospeso, oppure si deve consigliare alle pazienti di interrompere l'allattamento al seno.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che assumono Tofranil devono essere avvertiti sulla possibile comparsa di visione offuscata, sonnolenza ed altri disturbi del Sistema Nervoso Centrale (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, essi non devono guidare, utilizzare macchinari o svolgere lavori che richiedono un perfetto stato di vigilanza.

I pazienti devono inoltre essere avvertiti che l'assunzione di bevande alcoliche o di altri farmaci può potenziare questi effetti (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono in genere di natura lieve e transitoria, non sempre correlati alla dose o ai livelli plasmatici, e generalmente si attenuano proseguendo la terapia o, eventualmente, riducendo il dosaggio. Spesso è difficile distinguere gli effetti indesiderati dai sintomi della depressione quali ad esempio astenia, disturbi del sonno, agitazione, ansia, stipsi e secchezza delle fauci.

La comparsa di gravi effetti indesiderati di natura neurologica o psichica richiede l'interruzione del trattamento.

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli effetti anticolinergici, neurologici, psichici e cardiovascolari. Infatti in questi pazienti la capacità di metabolizzare ed eliminare i farmaci può essere ridotta, con il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche elevate a dosi terapeutiche.

***Gli effetti indesiderati sono elencati secondo frequenza utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), comprese segnalazioni isolate.***

##### Infezioni e infestazioni

**Molto raro:** carie dentali

##### Alterazioni del sangue e sistema linfatico

**Molto raro:** eosinofilia, depressione midollare con leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e porpora. Adeniti.

##### Alterazioni del sistema immunitario

**Molto raro:** Reazione anafilattica

##### Alterazioni del sistema endocrino

**Molto raro:** sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

### **Alterazioni del metabolismo e della nutrizione**

**Molto comune:** Aumento di peso

**Comune:** anoressia

**Molto raro:** variazioni della glicemia, diminuzione di peso

### **Disturbi psichiatrici**

**Comune:** euforia, irrequietezza, confusione, delirio, allucinazioni, ansietà, agitazione, mania, ipomania, alterazioni della libido, disturbi del sonno, disorientamento

**Raro:** Disturbi psicotici, ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4).

**Molto raro:** aggressione

### **Alterazioni del sistema nervoso**

**Molto comune:** tremori

**Comune:** vertigini, cefalea, sedazione, sonnolenza, parestesie.

**Raro:** convulsioni.

**Molto raro:** Mioclono, disturbi extrapiramidali, atassia, disturbi della parola, anomalie nell'EEG, ictus.

### **Disturbi oculari**

**Comune:** Visione offuscata, alterazioni della accomodazione visiva, diminuzione della lacrimazione.

**Molto raro:** Midriasi, glaucoma.

### **Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare**

**Molto raro:** tinnito

### **Alterazioni cardiache**

**Molto comune:** tachicardia sinusale, anomalie dell'ECG (es.: modifiche dell'ST e dell'onda T).

**Comune:** aritmie, palpitazioni, disturbi della conduzione (es. allargamento del complesso QRS, blocco di branca, alterazioni del tratto PQ).

**Molto raro:** insufficienza cardiaca, prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, "torsione di punta", infarto miocardico, insufficienza cardiaca.

### **Alterazioni del sistema vascolare**

**Molto comune:** vampate di calore, ipotensione ortostatica.

**Molto raro:** Porpora, petecchie, vasospasmo, aumento della pressione sanguigna.

### **Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino**

**Molto raro:** Alveolite allergica (con o senza eosinofilia).

#### **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale**

**Molto comune:** secchezza delle fauci, stipsi.

**Comune:** nausea, vomito, diarrea.

**Molto raro:** Ileo paralitico, stomatite, disturbi addominali, ulcerazione della lingua.

#### **Alterazioni del sistema epatobiliare**

**Comune:** test di funzionalità epatica fuori dalla norma.

**Molto raro:** epatiti (con o senza ittero).

#### **Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo**

**Molto comune:** iperidrosi.

**Comune:** Dermatiti allergiche (rash, orticaria, eritemi).

**Molto raro:** Prurito, reazioni di fotosensibilità, alopecia, iperpigmentazione cutanea.

#### **Alterazioni renali e delle vie urinarie**

**Comune:** disturbi della minzione.

**Molto raro:** ritenzione urinaria.

#### **Disordini del sistema riproduttivo e della mammella**

**Molto raro:** Ipertrofia mammaria, galattorrea.

#### **Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione**

**Comune:** Affaticamento.

**Molto raro:** Astenia, edema (localizzato o generalizzato), febbre, morte improvvisa.

#### **Sintomi da interruzione**

I seguenti sintomi comunemente appaiono dopo brusca interruzione o riduzione della dose: nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, insonnia, cefalea, nervosismo ed ansietà (vedere paragrafo 4.4)

### **4.9. Sovradosaggio**

I segni e i sintomi da sovradosaggio con Tofranil sono simili a quelli segnalati per altri antidepressivi triciclici. Le maggiori alterazioni si riscontrano a livello cardiaco e neurologico. **Nei bambini l'assunzione accidentale di Tofranil in qualunque dose va considerata come grave e potenzialmente fatale.**

#### **Segni e sintomi**

I primi sintomi normalmente si manifestano entro 4 ore dall'ingestione del farmaco e raggiungono la massima gravità dopo 24 ore. A causa del rallentato assorbimento (esacerbazione degli effetti anticolinergici dovuti al

sovradosaggio), della lunga emivita e del ricircolo enteroepatico del farmaco, il paziente va considerato in pericolo per 4-6 giorni.

Si possono riscontrare i seguenti segni e sintomi:

**Sistema cardiovascolare:** disturbi della conduzione, insufficienza cardiaca, aritmie, tachicardia, ipotensione, shock, in rarissimi casi arresto cardiaco.

**Sistema nervoso centrale:** sonnolenza, stupore, coma, atassia, irrequietezza, agitazione; iperreflessia, rigidità muscolare con movimenti coreoatetoidi, convulsioni .

**Altro:** ipotermia, midriasi, sudorazione. secchezza del cavo orale, vomito, stipsi, depressione respiratoria, cianosi, febbre, oliguria o anuria.

*In seguito a sovradosaggio, sono stati segnalati casi isolati di prolungamento dell'intervallo QT, "torsione di punta" e morte.*

#### Trattamento

Non esiste un antidoto specifico, pertanto il trattamento è essenzialmente sintomatico e di supporto.

**Anche il solo sospetto di un sovradosaggio con Tofranil, soprattutto nei bambini, richiede l'immediato ricovero ospedaliero e il mantenimento sotto stretto controllo per almeno 72 ore.**

Se il paziente è cosciente, indurre il vomito o effettuare una lavanda gastrica non appena possibile. Se il paziente non è cosciente, non indurre il vomito e intubare la trachea prima di procedere alla lavanda gastrica. Queste misure vanno adottate anche dopo 12 ore o più da quando si è verificato il sovradosaggio, dal momento che le proprietà anticolinergiche del farmaco possono ritardare lo svuotamento gastrico. La somministrazione di carbone attivo può essere utile per ridurre l'assorbimento del farmaco.

I sintomi vanno trattati con metodi moderni di terapia intensiva, con monitoraggio continuo della funzionalità cardiaca, dei gas ematici, degli elettroliti. Se necessario si devono prendere misure di emergenza quali terapia anticonvulsivante, respirazione artificiale, installazione di un pacemaker cardiaco provvisorio, infusione di soluzioni atte ad aumentare il volume plasmatico, infusione endovenosa a goccia di dopamina o dobutamina, rianimazione. E' da evitare la somministrazione di fisostigmina, in quanto sono stati segnalati casi di grave bradicardia, asistolia e crisi epilettiche. La dialisi peritoneale e l'emodialisi non apportano benefici in quanto le concentrazioni plasmatiche di Tofranil sono basse.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

#### Categoria farmacoterapeutica:

Antidepressivo – Inibitore non selettivo della monoamino-ricaptazione.

Codice ATC: N06A A02

#### Meccanismo d'azione

L'ampio spettro farmacologico di imipramina comprende proprietà  $\alpha$ -adrenolitiche, antistaminiche, anticolinergiche e antiserotoninergiche (blocco dei recettori 5-HT). L'attività terapeutica principale è comunque legata all'inibizione del re-uptake neuronale della noradrenalina (NA) e della serotonina (5-HT).

Imipramina appartiene alla categoria dei bloccanti del re-uptake "misti", cioè inibisce in ugual misura sia il re-uptake della noradrenalina sia quello della serotonina.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### **Assorbimento**

Imipramina cloridrato viene rapidamente e quasi completamente assorbita nel tratto intestinale. L'assunzione di cibo non altera in modo consistente la biodisponibilità di imipramina. Per l'effetto di primo passaggio nel fegato, imipramina somministrata per via orale viene in parte trasformata nel metabolita desmetilimipramina, anch'esso dotato di attività farmacologica.

Dopo somministrazione orale di 50 mg t.i.d. di imipramina per 10 giorni, si raggiungono concentrazioni plasmatiche allo steady state di imipramina e desmetilimipramina rispettivamente pari a 33-85 ng/ml e 43-109 ng/ml.

#### **Distribuzione**

Imipramina si lega alle proteine plasmatiche per circa l'86%. Le concentrazioni nel liquido cerebrospinale sono strettamente correlate a quelle plasmatiche.

Il volume di distribuzione apparente è di circa 21 l/kg di peso corporeo.

Imipramina e il suo metabolita desmetilimipramina si ritrovano nel latte materno in concentrazioni simili a quelle plasmatiche.

#### **Metabolismo**

Imipramina è metabolizzata in gran parte a livello epatico. Il farmaco viene in gran parte demetilato e, in misura minore, idrossilato. Entrambe le vie metaboliche sono sotto controllo genetico.

#### **Eliminazione**

Imipramina è eliminata dal sangue con un'emivita media di 19 ore.

Circa l'80% è escreto nelle urine e circa il 20% nelle feci, principalmente sotto forma di metaboliti inattivi. Le quantità di imipramina immodificata e di desmetilimipramina escrete nell'urina ammontano rispettivamente a circa il 5% e 6%, mentre solo piccole quantità si ritrovano nelle feci.

### **Categorie particolari di pazienti**

Nei pazienti anziani, a causa della ridotta clearance metabolica, le concentrazioni plasmatiche di imipramina risultano maggiori di quelle riscontrate nei pazienti giovani.

Nei bambini i valori medi della clearance e dell'emivita di eliminazione non differiscono in modo significativo da quelli riscontrati negli adulti, ma si riscontra una elevata variabilità tra individui.

Nei pazienti con grave insufficienza renale non si sono riscontrate variazioni nell'escrezione renale di imipramina e dei metaboliti biologicamente attivi non coniugati, mentre si sono riscontrate concentrazioni plasmatiche elevate dei metaboliti coniugati che sono considerati biologicamente inattivi. Non è noto il significato clinico di questi dati.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Imipramina non è potenzialmente mutagena o cancerogena. Studi sperimentali effettuati su ratto, topo, coniglio e scimmia hanno indicato che imipramina somministrata per via orale non è potenzialmente teratogena. Nel corso di esperimenti condotti con imipramina somministrata ad alte dosi e per via parenterale, sono state riscontrate grave tossicità materna ed embriotossicità, senza però dati conclusivi sul potenziale teratogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Glicerolo; lattosio monoidrato; magnesio stearato; amido di mais; acido stearico; talco; silice colloidale anidra; saccarosio; cellulosa microcristallina; titanio diossido; povidone; macrogoli; copovidone; ferro ossido rosso; ipromellosa.

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3. Periodo di validità**

TOFRANIL 10 mg compresse rivestite

5 anni

TOFRANIL 25 mg compresse rivestite

4 anni

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

TOFRANIL 10 mg compresse rivestite

Bliester PVC atossico.

Astuccio contenente 60 compresse rivestite da 10 mg.

TOFRANIL 25 mg compresse rivestite

Bliester PVC/PE/PVDC-AI

Astuccio contenente 50 compresse rivestite da 25 mg.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

**7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Amdipharm Limited

3 Burlington Road – Dublin 4 – Temple Chambers Irlanda

**8. Numeri delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio**

TOFRANIL 10 mg compresse rivestite – 60 compresse - A.I.C. n. 014969024

TOFRANIL 25 mg compresse rivestite – 50 compresse - A.I.C. n. 014969012

**9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

TOFRANIL 10 mg compresse rivestite

Prima autorizzazione: 11.03.1961

Rinnovo: 01.06.2005

TOFRANIL 25 mg compresse rivestite

Prima autorizzazione: 12.03.1959

Rinnovo: 30.11.2009

**10. Data di revisione del testo**

Ottobre 2011