

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**  
TOFRANIL® 25 mg Kaplı Tablet

2. **KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM**

**Etkin madde:**

İmipramin hidroklorür 25 mg

**Yardımcı maddeler:**

Laktoz 17.25 mg

(inek sütünden elde edilmiştir)

Sukroz 16.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. **FARMASÖTİK FORM**

Kaplı tablet

Kırmızımsı-kahverengi, yuvarlak bikonveks şeklinde kaplı tabletler.

4. **KLİNİK ÖZELLİKLER**

4.1. **Terapötik endikasyonlar**

**Erişkinler**

Manik depresif psikozun depresif fazı, reaktif depresyon, maskelenmiş depresyon, nörotik depresyon, şizofrenik psikozda depresyon, involüsyonel depresyon, nörolojik hastalıklarda veya diğer organik koşullardaki ciddi depresyonlarda endikedir.

4.2. **Pozoloji ve uygulama şekli**

**Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:**

Dozaj ve uygulama yöntemi bireysel olarak hekim tarafından karar verilmeli ve her hastanın durumuna göre düzenlenmelidir. Amaç, mümkün olan en düşük dozlarla kademeli olarak ve dikkatle dozu artırarak optimal etki elde etmek ve TOFRANIL®'e orta yaş gruplarına kıyasla daha güçlü tepki gösteren yaşlılarda doz artırımını dikkatle gerçekleştirmektir.

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar uygulanır:

**Erişkinler:**

*Ayaktan tedavi gören hastalarda:* Tedaviye günde 1-3 defa 25 mg'la başlanır ve günlük dozajı yavaş yavaş 150-200 mg'a yükseltilir. Bu dozaja ilk haftanın sonunda ulaşılmalı ve belirgin düzelme sağlanıncaya kadar kullanılmalıdır. Dozun dikkatle azaltılması yoluyla her hastada ayrı ayrı belirlenmesi gereken idame dozu, genellikle günde 50-100 mg arasındadır.

*Hastanede tedavi gören hastalarda:* Tedaviye günde 3 defa 25 mg ile başlanır. Dozaj her gün 25 mg artışlarla günlük doz 200 mg'a çıkıncaya kadar artırılır ve bu dozaja, hastanın durumu düzelineye kadar devam edilir. Ağır vakalarda günde 300 mg üçe bölünmüş uygulama ile verilebilir. İdame dozu, her hastada ayrı ayrı belirlenmelidir (genellikle günde 100 mg).

**Uygulama şekli:**

Ağızdan kullanım içindir.

Kaplı tabletler çiğnenmeden bütün olarak yutulmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler****Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Trisiklik antidepresanların, ileri derecede karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımları sırasında dikkatli olmak gerekir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu nedenle, dozaj düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

**Pediyatrik popülasyon:**

TOFRANIL®'in çocuklarda ve ergenlerdeki güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. TOFRANIL®'in çocuklarda ve ergenlerde kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

**Geriatrik popülasyon:**

Tedaviye günde 1 defa 10 mg'lık kaplı tablet ile başlanır. Daha sonra bu dozaj, yavaş yavaş artırılarak optimal düzey olan günde 30 - 50 mg'a yükseltilir ve tedavinin sonuna kadar bu dozaj kullanılır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılığınız var ise,
- Dibenzazepin grubu trisiklik antidepresanlara karşı aşırı duyarlılığınız var ise,
- MAO inhibitörüyle birlikte veya MAO inhibitörü tedavisinden 14 gün önce veya sonra kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
- Glukomunuz var ise (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Prostat hipertrofisi, pilor stenozu ve diğer gastro-enterik stenozları ve genital ve üriner rahatsızlığınız varsa (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Kalp yetmezliği, kalp ritmi ve kardiyak iletimde bozukluğunuz varsa (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Enfarktüs sonrası tedavideyseniz,
- Hamileyseniz veya hamilelikten şüpheleniyorsanız (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon),
- Emziriyorsanız (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon),
- 18 yaş altında iseniz (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli),
- Porfiri hastalığınız varsa.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.**

**TOFRANIL® 18 yaşın üzerindeki hastalarda depresyon tedavisinde kullanılır.**

**Çocuklarda ve adolesanlarda, TOFRANIL®'in endojen, organik ve psikojenik formları da dahil olmak üzere tüm depresyon formlarında ve kişilik bozuklukları ya da kronik alkolizm, panik ataklar, kronik ağrılı durumlar ve pavor nokturnus (gece korkusu) ile ilişkili depresyon tedavisindeki etkililik ve güvenilirliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle, çocuklarda ve adolesanlarda (0-17 yaşlar arası) bu endikasyonlarda TOFRANIL® kullanımı önerilmez.**

İntihar riski:

Depresyonun yapısında intihara yönelik düşüncelerde, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilgili olaylar) riskinde artma bulunur (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Anlamli bir düzelme oluşuncaya kadar bu risk devam eder. Tedavinin ilk haftalarında veya daha fazla süre boyunca gelişme olamayacağı için hastada düzelme olana kadar hasta yakından gözlenmelidir.

İntiharla ilgili geçmişe sahip veya tedavinin başlangıcında ciddi derecede intihar düşüncesine sahip olan hastaların intihar düşüncesine veya intihara teşebbüs riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir ve tedavi süresince dikkatle izlenmelidirler.

25 yaş altındaki hastaların psikiyatrik bozukluk tedavisinde antidepresan ilaç kullanımı üzerine yapılan plasebo kontrollü bir meta analiz klinik çalışması plasebo ile karşılaştırıldığında antidepresanların intihar davranışını artırdığını göstermiştir.

Herhangi bir endikasyon için TOFRANIL® ile tedavi edilen hastalar, özellikle tedavinin başlangıç döneminde ya da doz değişikliği yapıldığı zaman klinik kötüleşme, intihar eğilimi ve diğer psikiyatrik semptomlar (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) açısından yakından takip edilmelidir. Psikiyatrik ve nonpsikiyatrik endikasyonlar nedeniyle antidepresanlarla tedavi edilen pediatrik ve erişkin hastaların aileleri ve bakıcıları, başka psikiyatrik semptomların (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) ortaya çıkışı, intihar eğilimi oluşumu açısından hastaların takibi ve bu semptomların derhal tedaviyi uygulayanlara bildirilmesi konusunda uyarılmalıdır.

Eğer bu değişiklikler özellikle de şiddetli, ani başlangıçlı ya da hastanın sunduğu semptomların bir parçası değil ise bu hastalarda ilacın bırakılması da dahil olmak üzere tedavi rejiminin değiştirilmesi düşünülmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Doz aşımı riskini azaltmak amacıyla hastanın iyi kontrol edilebilmesi için TOFRANIL® reçetesi en küçük miktarda yazılmalıdır.

Diğer psikiyatrik etkiler:

Panik bozukluğu olan birçok hastada trisiklik antidepresan tedavisinin başlangıcında daha belirgin bir anksiyete görülür. Anksiyete düzeyindeki bu yanıtıcı artış en çok, tedavinin ilk birkaç günü görülür ve 2 hafta içerisinde genellikle ortadan kalkar.

Trisiklik antidepresanlar alan bazı şizofrenik hastalarda psikozun aktif duruma geçebildiği gözlenmiştir.

Bipolar duygudurum bozukluklarının depresif döneminde trisiklik antidepresan ile tedavi edilen hastalarda mani veya hipomani atakları da bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Bu gibi vakalarda; TOFRANIL® dozajının azaltılması veya TOFRANIL® kullanımına son vererek antipsikotik bir ilaç verilmesi gerekebilir. Bu tür ataklar yatıştıktan sonra gerekirse, düşük doz TOFRANIL® tedavisine tekrar başlanabilir.

Durumları elverişli olan hastalar ve ileri yaştaki hastalarda, trisiklik antidepresanlar özellikle geceleri olmak üzere farmakojenik (delirium tipi) psikozlara neden olabilir. Bunlar, ilacın kesilmesinden sonraki birkaç gün içerisinde kaybolur.

Spesifik duygu durum iyileşmesi genellikle insomnia veya anksiyete gibi semptomlar iyileştikten sonra gerçekleşmektedir. İlacın etkisizliği nedeniyle tedavinin kesilmesinden ve etkin doz ayarlaması yapılmadan önce bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

**Kardiyak ve vasküler hastalıklar:**

Trisiklik antidepresanlar kardiyak iletimi azaltabilir, intraventriküler iletim gecikmesine, atrial ventriküler bloğa, T dalgasında düzleşmeye, ST segmenti değişimi ve QT uzamasına neden olabilir. Trisiklik antidepresanlar taşikardiye neden olabilir.

Bu grup ilaçların taşikardik ve hipotansif etkileri göz önünde bulundurularak kardiyovasküler hastalığı, kalp hastalığı olan ve yaşlı hastalarda TOFRANIL® uygulaması dikkat gerektirmektedir. Bu gibi hastalarda kalp fonksiyonları ve EKG izlenmelidir. TOFRANIL® kullanımı kalp yetmezliği, kalp ritmi ve iletiminde bozukluk olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Öncelikle aşırı dozla ilişkili olmak üzere TOFRANIL®'in supra-terapötik dozlarıyla izole QTc uzaması vakaları ve çok seyrek olarak da ventriküler taşikardi ve açıklanamayan ani ölüm ortaya çıkmıştır, ancak az sayıda olmak üzere birlikte uygulanan ilacın da (örn. tioridazin) QTc aralığında uzamaya neden olduğu bildirilmiştir.

Uzun QT Sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes oluşma riskini arttırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Postural hipotansiyonu veya labil bir dolaşımı olan hastalarda kan basıncı düşebileceğinden, TOFRANIL® tedavisine başlanmadan önce kan basıncının kontrol edilmesi önerilir.

**Serotonin sendromu:**

Serotonerjik toksisite riski nedeniyle önerilen dozlara bağlı kalınması ve eş zamanlı olarak başka serotonerjik ajanların uygulanması durumunda doz artırımlarının dikkatle yapılması önerilir. İmipraminin selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik antidepresanlar veya diğer serotonerjik ilaçlarla eş zamanlı uygulandığı durumlarda davranış bozuklukları (zihin bulanıklığı durumu, hipomani, ajitasyon), otonom sinir sistemi bozuklukları (diyare, titremeler, hiperpireksi, terleme, kan basıncında değişimler, bulantı, kusma) ve nöromusküler fonksiyonlar (miyoklonus, hiperrefleksi, tremorlar, hareket koordinasyonunda zorluk),

deliryum ve koma gibi semptomlarla serotonin sendromu ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

#### Konvülsiyonlar:

Trisiklik antidepresanların konvülsiyon eşiğini düşürdükleri bilinmektedir ve bu nedenle TOFRANIL<sup>®</sup>, epilepsi hastalarında veya konvülsiyonlara zemin hazırladığı bilinen diğer faktörlerin bulunduğu hastalarda, örneğin çeşitli etiyolojilere bağlı beyin hasarı olanlarda, nöroleptiklerle birlikte kullanıldığı durumlarda, alkolün veya antikonvülsif özelliklere sahip ilaçların (örneğin benzodiazepinler) kullanılmasına son verildiği durumlarda son derece dikkatle kullanılmalıdır. Nöbetlerin ortaya çıkması, doza bağımlı gözükmektedir. Bu nedenle, önerilen toplam günlük TOFRANIL<sup>®</sup> dozu aşılmamalıdır. Nöbet durumunda, tedaviye son verilmelidir.

Benzer trisiklik antidepresanlar gibi, TOFRANIL<sup>®</sup> de elektrokonvülsif tedaviyle birlikte ancak özel uzmanlığa sahip personel tarafından uygulanmalıdır.

#### Antikolinergik etkiler:

Antikolinergik özellikleri nedeniyle TOFRANIL<sup>®</sup>, glokom, prostat hipertrofisi, pilor stenozu ve diğer gastro-enterik stenozları ve genital ve üriner rahatsızlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Trisiklik antidepresanların antikolinergik etkisi nedeniyle gözyaşı miktarının azalması ve mükoid salgıların birikmesi, kontakt lens takan hastaların kornea epitelinde hasar meydana gelmesine yol açabilir.

#### Özel hasta grupları:

Trisiklik antidepresanların, ileri derecede karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalarda ve hipertansif krizlere neden olabileceği için adrenal medulla tümörleri (feokromositoma, nöroblastoma) olan hastalarda kullanımları sırasında dikkatli olmak gerekir.

İstenmeyen kardiyak etkilerin gelişmesi olasılığı nedeniyle hipertiroidizmi olanlarda veya tiroid preparatlarını kullananlarda dikkatli olmak gerekir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer enzim düzeylerinin belirli aralıklarla izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Kronik kabızlık vakalarında dikkatli olmak gerekir. Trisiklik antidepresanlar, özellikle yaşlılarda ve yatalak hastalarda olmak üzere paralitik ileusa yol açabilir.

Uzun süreli trisiklik antidepresan tedavisi sırasında diş çürüklerinde artış bildirilmiştir. Bu nedenle, uzun süreli tedaviler sırasında düzenli aralıklarla diş kontrolleri yapılmalıdır.

Ortostatik hipotansiyon, sedasyon ve olası prostat hipertrofisine duyarlılığı yüksek olan yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

#### Beyaz kan hücresi sayımı:

TOFRANIL<sup>®</sup> ile sadece izole vakalarda ve seyrek agranülositoz vakalarında lökosit sayısında değişiklikler bildirilmiş olmasına rağmen, özellikle tedavinin ilk birkaç ayı boyunca ve uzun süreli tedaviler sırasında belirli aralıklarla kan sayımı yapılmalı ve hasta

ateş, boğaz ağrısı ve olası enfeksiyonlarla ilgili diğer semptomlar açısından izlenmelidir. Bu kontroller özellikle tedavinin ilk birkaç ayı ve uzun süreli tedavi boyunca uygulanır.

**Anestezi:**

Genel veya lokal anestezi öncesinde anestezi uzmanı, hastanın TOFRANIL® kullanmakta olduğu konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

**Tedaviye son verilmesi:**

Olası advers reaksiyonlar nedeniyle ilacın aniden bırakılmasından kaçınılmalıdır. Tedavinin bırakılmasına karar verilirse ilaç mümkün olduğunca hızlı azaltılmalı, ancak ani bırakmanın bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare, insomnia, baş ağrısı, sinirlilik ve anksiyete gibi bazı semptomlara yol açabileceği dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

**Farmakolojik izlem:**

Doz aşımı (yaşlı hastalar, beraberinde kardiyak, hepatik veya renal hastalığı olan hastalar) riski olan, tedaviye direnç gösteren, belirlenmiş advers reaksiyonları gösteren veya birden çok ilaç kullanan hastalarda farmakolojik plazma konsantrasyonu izlenebilir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Trisiklik antidepresanlar çocukların ve 18 yaş altındaki ergenlerin tedavisinde kullanılmamalıdır. Bu yaş grubu çocuklarla yapılan çalışmalar bu sınıf ilaçların etkililiğini göstermemektedir. Diğer antidepresanlarla özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda bu ilaçlarla ilgili intihar riski, kendine zarar verme, düşmanca davranış vurgulanmıştır. Bu risk ayrıca trisiklik antidepresanlarla da meydana gelebilir.

Ayrıca, trisiklik antidepresanlar tüm yaş gruplarında kardiyovasküler advers olay riski taşımaktadır. Çocuklarda ve ergenlerde büyüme, olgunlaşma ve zihinsel ve davranışsal gelişme ile ilgili uzun dönemli güvenlilik verilerinin bulunmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

**Laktoz ve sukroz:**

TOFRANIL®, laktoz (inek sütünden elde edilmiştir) ve sukroz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz veya fruktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

TOFRANIL® tedavisi boyunca alkol tüketilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler).

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

**MAO inhibitörleri:** Trisiklik antidepresanlar ciddi yan etki olasılığı nedeniyle (hipertermi, konvulsiyonlar, hipertensif kriz, miyoklonus, ajitasyon, deliryum, koma) MAO inhibitörleriyle beraber verilmemelidir. TOFRANIL® tedavisinden sonra MAO inhibitörlerinin verilmesinde de aynı dikkat uygulanmalıdır. Her iki durumda da, iki ilaç arasındaki uygun 2 haftalık ilaçtan arınma periyodundan sonra, TOFRANIL® veya MAO inhibitörü başlangıçta düşük dozlarda kullanılmalı ve dozlar yavaş yavaş artırılarak etkileri izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Trisiklik antidepresanların, moklobemid gibi reversibl MAO-A inhibitörü tedavisinin sona ermesinden en az 24 saat sonra verilebileceği izlenimini doğuran kanıtlar vardır ama trisiklik bir antidepresandan sonra MAO-A inhibitörü kullanılacaksa, arada en az 3 haftalık bir ilaçtan arınma dönemi bırakılmalıdır.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri: İlacın birlikte kullanımı serotojenik sistemde ilave etkilere neden olabilir. Fluoksetin, paroksetin, sertralin veya sitalopram gibi SSRI'lar güçlü CYP2D6 inhibitörlerdir. Fluvoksamin güçlü bir CYP1A2 inhibitörü ve orta düzeyde bir CYP2D6 inhibitörüdür. Dolayısıyla SSRI'lar ile TOFRANIL®'in bir arada kullanımı imipraminin özellikle kardiyovasküler sistemde advers etkilere neden olan plazma konsantrasyonunu artırabilir. Bu nedenle TOFRANIL® için doz ayarlaması gerekli olabilir.

Diğer serotonerjik ajanlar: Eş zamanlı uygulamalar serotonerjik sistemde aditif etkilere yol açabilir. İmipraminin SSRI'lar, SNRI'lar, trisiklik antidepresanlar veya lityum gibi serotonerjik ilaçlarla eş zamanlı uygulandığı durumlarda serotonin sendromu ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Merkezi sinir sistemi depresanları: Trisiklik antidepresanlar alkolün ve merkezi sinir sisteminde depresyon yapan hipnotikler, sedatifler, anksiyolitikler ve anestezipler gibi ilaçların etkilerini güçlendirebilir.

Nöroleptikler: Nöroleptiklerin birlikte alınması, trisiklik antidepresanların plazma düzeylerini yükseltebilir, konvülsiyon eşiğini düşürebilir ve nöbetlere neden olabilir. Tiyoridazinle birlikte kullanım, şiddetli kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir.

Oral antifungal terbinafin: TOFRANIL®'in potent bir CYP2D6 inhibitörü olan terbinafin ile eş zamanlı olarak verilmesi imipramin ve desipramin maruziyetinde ve birikiminde artışa neden olabilir. Bu nedenle terbinafin ile birlikte uygulandığında TOFRANIL® için doz ayarlaması gerekli olabilir.

Adrenerjik nöron blokörleri: TOFRANIL® guanetidin ve aynı mekanizmaya sahip diğer antihipertansif ajanların terapötik aktivitelerini azaltarak sinaptik geri kazanımını merkezi olarak engeller. Hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanılması gereken ve TOFRANIL® alan depresyon vakalarında, farklı mekanizmaya sahip antihipertansif (diüretik, vazodilatör veya beta blokör) kullanılmalıdır.

Antikoagülanlar: Trisiklik antidepresanlar kumarin grubu ilaçların antikoagülan etkilerini, bu ilaçların karaciğerdeki metabolizmalarını inhibe ederek artırabilir. Bu nedenle plazma trombin düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Antikolinergik ilaçlar: Trisiklik antidepresanlar fenotiyazin, antiparkinson ilaçlar, antihistaminikler, atropin ve biperiden gibi antikolinergik ilaçların gözdeki, merkezi sinir sistemindeki, bağırsaktaki ve mesanedeki etkilerini artırabilir.

Sempatomimetik ilaçlar: TOFRANIL® tedavisi süresince adrenalin, noradrenalin, izoprenalin, efedrin ve fenilefrin gibi özellikle kalp ve kan sirkülasyonu etkilerini şiddetlendirebilen sempatomimetik ilaçlar kullanılmamalıdır.

Kinidin: Trisiklik antidepresanlar, kinidin tipi antiaritmiklerle birlikte kullanılmamalıdır.

Karaciğer enzim indüksiyonuna yol açan ilaçlar: Karaciğerdeki mono-oksijenaz sistemini aktive eden barbitüratlar, karbamazepin, fenitoin, nikotin ve doğum kontrol hapları gibi ilaçlar imipramin metabolizmasını hızlandırıp plazma düzeylerini azaltarak etki azalmasına yol açabilir. Plazmadaki fenitoin ve karbamazepin düzeyleri yükselebilir ve buna bağlı advers etkiler görülebilir. Farklı fenotiyazinler, haloperidol ve simetidin, imipraminin plazma konsantrasyonunu artırarak eliminasyonunun gecikmesine neden olduğundan bu ilaçların dozajının ayarlanmasına ihtiyaç duyulabilir. Fenitoin, fenilbütazon, asetil salisilik asit, skopolamin ve fenotiyazin tarafından yarışmaya bağlı olarak plazma proteinlerine bağlanan imipramin azalabilir.

Simetidin, metilfenidat: Bu ilaçlar trisiklik antidepresanların plazma konsantrasyonlarını yükseltebildiğinden, söz konusu antidepresanların dozlarını azaltmak gerekir.

Östrojenler: Östrojenlerin bazen TOFRANIL®'in etkisini çelişkili olarak azalttığını, ancak bazen de TOFRANIL® toksisitesine neden olduğunu gösteren kanıtlar vardır.

QT uzamasına neden olan ilaçlar: İmipraminin QT uzamasına neden olan ilaçlarla (örneğin, tioridazin, sisaprid, kotrimaksazol) kombine kullanımı, uzamış QT sendromuna ve taşikardi ve torsades de pointes indüksiyonuna neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kalsiyum kanal blokörleri: Verapamil ve diltiazem, imipramin metabolizması ile yarışma sonucunda imipramin plazma düzeyini artırabilir.

Beta-blokörler: Labetalol ve propranolol imipramin plazma konsantrasyonunu artırabilir.

Tiroid preparatları: İstenmeyen kardiyak etkilerde potansiyel kötüleşmeye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince etkili kontraseptif yöntemler kullanmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Gebelikte ve/veya embriyo/fetüs gelişimi, doğum sonrası gelişim üzerindeki etkileri referans alınarak yapılan hayvan çalışmaları yetersizdir. İnsan verilerine göre, imipraminin gebelikte kullanımının gelişim bozukluklarına neden olduğundan şüphelenilmektedir. Trisiklik antidepresan kullanımı ve fetüs üzerinde advers etkiler (gelişim bozuklukları) arasında ilişki olduğunu gösteren izole raporlar bulunduğundan gebelik boyunca TOFRANIL® kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Anneleri doğuma kadar trisiklik antidepresan kullanmış olan yenidoğanlarda doğumu izleyen ilk birkaç saat veya gün boyunca dispne, letarji, kolik, iritabilite, hipotansiyon veya hipertansiyon ve tremor veya spazmlar gibi ilaç bırakma semptomları görüldüğü bildirilmiştir.

### **Laktasyon dönemi**

İmipramin ve metaboliti desmetilimipramin anne sütüne geçtiğinden, bebeğini emziren annelerde TOFRANIL® tedavisine yavaş yavaş son verilmeli ya da bebeğin anne sütüyle beslenmesinden vazgeçilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

### **Üreme yeteneği / Fertilitite**

Bilgi bulunmamaktadır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TOFRANIL® kullanan hastalar bulanık görme, uyku sersemliği, sedasyon, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı ve diğer merkezi sinir sistemi semptomlarının (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) görülebileceği konusunda uyarılmalı ve kendilerine bu durumda araç ya da makine kullanmamaları, dikkat ve uyanıklık gerektiren herhangi bir iş yapmamaları söylenmelidir. Alkolün veya diğer ilaçların bu gibi etkileri şiddetlendirebileceği, hastalara anlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçici olup tedaviye devam edildiğinde ya da dozajın azaltılmasıyla ortadan kalkar. Bunlar, plazmadaki ilaç düzeyleriyle veya dozla her zaman bağlantılı değildir. İstenmeyen belirli etkilerin yorgunluk, bitkinlik, uyku bozuklukları, huzursuzluk, ajitasyon, anksiyete, kabızlık ve ağız kuruması gibi depresyon semptomlarından ayırt edilmesi çoğu zaman zordur.

Şiddetli nörolojik veya psikişik reaksiyonlar gelişirse, TOFRANIL® tedavisi durdurulmalıdır. İleri yaştaki hastalar antikolinerjik, nörolojik, psikişik ve kardiyovasküler etkilere karşı özellikle duyarlıdır. Bu hastaların ilacı metabolize etme ve vücuttan uzaklaştırma yeteneklerinin azalmış olması, plazma konsantrasyonlarının terapötik dozlarda yükselmesi şeklinde bir risk yaratır.

Advers reaksiyonlar, en sık görüleni birincisi olmak üzere, aşağıdaki değerlere uygun olarak sıklık başlığı altında derecelendirilmişlerdir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $1 \geq 100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ) ve çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Eozinofili, lökopeni dahil kemik iliği baskılanması, agranülositoz, trombositopeni, adenitis

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anaflaktik reaksiyon

**Endokrin hastalıkları**

Çok seyrek: Uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyonu

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Anormal kilo alımı

Yaygın: Anoreksi

Çok seyrek: Kilo kaybı

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Öfori, yorgunluk, konfüzyon, deliryum, halüsinasyonlar, anksiyete, ajitasyon, mani, hipomani, libido bozukluğu, uyku bozukluğu, dezoryantasyon

Seyrek: Psikotik bozukluk

Çok seyrek: Agresyon

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi ve intihar davranışı (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

**Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Tremor

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, sedasyon, uyuklama hali, parestezi

Seyrek: Konvülsiyonlar

Çok seyrek: Miyoklonus, ekstrapiramidal bozukluk, ataksi, konuşma bozuklukları, aşamalı felç

Bilinmiyor: Disguzi

**Göz hastalıkları**

Yaygın: Bulanık görme, görmede akomodasyon bozuklukları, gözyaşı azalması

Çok seyrek: Midriyazis, glokom

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Çok seyrek: Kulak çınlaması

**Kardiyak hastalıklar**

Çok yaygın: Sinüs taşikardisi,

Yaygın: Aritmiler, çarpıntılar, ileti bozuklukları (örneğin QRS kompleksinde genişleme, dal bloğu, PQ değişiklikleri)

Çok seyrek: QT aralığında uzama, kalp yetmezliği, ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes, miyokard enfarktüsü

**Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Sıcak basmaları, ortostatik hipotansiyon

Çok seyrek: Vazospazm

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Çok seyrek: Alerjik alveolit (eozinofiliyle birlikte olan ya da olmayan)

**Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Ağız kuruluğu, konstipasyon

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Çok seyrek: Paralitik ileus, stomatit, abdominal bozukluklar, dil ülseri, diş çürükleri

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok seyrek: Hepatit (sarılık ile birlikte olan ya da olmayan)

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Hiperhidroz

Yaygın: Alerjik dermatit, döküntü, ürtiker

Çok seyrek: Kaşıntı, purpura, peteşi, ışığa duyarlılık reaksiyonları, saç dökülmesi, cilt hiperpigmentasyonu

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: İdrar yapma bozuklukları

Çok seyrek: Üriner retansiyon

### **Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar**

Çok seyrek: Memede hipertrofi, galaktore

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Bitkinlik

Çok seyrek: Asteni, ödem (lokal ya da genel), pireksi, ani ölüm

### **Araştırmalar**

Çok yaygın: Anormal EKG (T dalgası ve ST segment değişimleri)

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testi anormalliği

Çok seyrek: Anormal kan şekeri seviyesi, anormal elektrokardiyogram, uzamış elektrokardiyogram QT, kan basıncının yükselmesi

### **İlacı bırakma semptomları**

Kullanımın birdenbire sona erdirilmesi veya dozun birdenbire azaltılması sonucu bazen şu semptomlar görülebilir: Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, titreme, terleme, kas-iskelet sistemi ağrıları, uykusuzluk, baş ağrısı, sinirlilik, halsizlik ve anksiyete (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

### **Kemik kırıkları**

Özellikle 50 yaş ve üzeri hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, SSRI veya trisiklik antidepresan kullanan hastalarda kemik kırığı riskinde artış gözlenmiştir. Bu riske yol açan mekanizma bilinmemektedir.

Trisiklik antidepresan sınıfındaki ilaçlarda görülen advers reaksiyonlar: Sinirlilik, disartri, diskinezi, serotonin sendromu, senkop, kuru göz, cinsel iktidarsızlık, kardiyak bozukluk durumları.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu

Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 3599).

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

TOFRANIL®'in aşırı dozlarda alınmasının belirti ve semptomları, diğer trisiklik antidepresanlarda görülenlere benzerdir. Kardiyak anormallikler ve nörolojik bozukluklar, başlıca komplikasyonlardır. Çocuklarda ne miktarda olursa olsun kazara TOFRANIL® alınması, ağır ve ölümlü sonuçlanabilecek bir olay olarak değerlendirilmelidir.

Semptomlar, aşırı dozun alınmasını izleyen 4 saat içerisinde ortaya çıkar ve 24 saat sonra maksimal şiddet derecesine ulaşır. Emilimdeki gecikme (aşırı doza bağlı antikolinerjik etkinin artması), yarılanma ömrünün uzun olması ve ilacın enterohepatik dolaşıma girmesi hasta için yarattığı riskin 4-6 gün kadar devam etmesine yol açabilir.

Aşağıdaki semptomlar görülebilir:

Kardiyovasküler sistem: İletim rahatsızlıkları, kalp yetmezliği, aritmi, taşikardi hipotansiyon, şok, çok ender olarak kardiyak arrest.

Doz aşımında izole QT uzaması, torsades de pointes ve ölüm vakaları bildirilmiştir.

Merkezi sinir sistemi: Uyuşukluk, stupor, koma, ataksi, huzursuzluk, ajitasyon, reflekslerde şiddetlenme, kaslarda rijidite ve koreoatetoid hareketler, konvülsiyonlar, zihin bulanıklığı ve serotonin sendromu.

Diğer: Hipotermi, midriyazis, terleme, ağız kuruluğu, kusma, kabızlık, solunum depresyonu, siyanoz, ateş, oligüri veya anüri oluşabilir.

Tedavi:

Spesifik antidot mevcut olmadığından tedavi temelde semptomatik ve destek tedavisi şeklindedir.

Aşırı doz TOFRANIL® alındığından şüphe edilen herhangi bir kişi ve özellikle de çocuk hastaneye yatırılmalı ve en az 72 saat boyunca yakın gözetim altında tutulmalıdır.

Hastanın bilinci tam olarak yerindeyse, mümkün olan en kısa zamanda midesi yıkanmalı veya kusturulmalıdır. Hastanın bilinci yerinde değilse hava yolu, lavaja başlamadan önce balonlu bir endotrakeal tüple güvence altına alınmalı ve hasta kusturulmamalıdır. İlacın antikolinerjik etkileri midenin boşalmasını geciktirebileceğinden, bu önlemlerin aşırı dozun alınmasından sonra 12 saate kadar hatta daha uzun süre devam ettirilmesi gerekir. Aktif kömür verilmesi, ilacın emilimini azaltabilir.

Semptomların tedavisinde modern yoğun bakım yöntemleri kullanılır; kalp fonksiyonu, kan gazları ve elektrolitler aralıksız izlenir; gerekirse antikonvülsif tedavi, suni solunum, geçici olarak kalp pili takılması, plazma hacminin genişletilmesi, intravenöz damla yöntemiyle dopamin veya dobutamin kullanılması ve reanimasyon önlemleri gibi acil önlemler alınır. Şiddetli bradikardi, asistol ve nöbet vakaları bildirildiğinden fizostigminin uygulamasından kaçınılmalıdır. TOFRANIL® plazma konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle hemodiyaliz ve periton diyalizi etkisizdir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidepresanlar / Seçici olmayan monoamin geri alım inhibitörleri  
ATC kodu: N06A A02

Etki mekanizması

İmipramin bir trisiklik antidepresan olup alfa-adrenolitik, antihistaminik, antikolinergik ve 5-HT-reseptör blokajı gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Ancak başlıca terapötik aktivitenin nöronlardaki noradrenalin ve serotonin (5-HT) geri-alımının inhibisyonu şeklinde olduğuna inanılmaktadır.

İmipramin “karma” bir geri-alım inhibitörüdür; örneğin noradrenalin ve serotonin geri-alımını aynı derecede inhibe eder.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

##### Emilim:

İmipramin hidroklorür, gastrointestinal kanaldan hızla ve hemen hemen tamamen emilir. Besinler, biyoyararlanımı etkilemez.

10 gün boyunca günde 3 defa 50 mg kullanılmasından sonra imipramin ve desmetilimipraminin ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonları, sırasıyla 33-85 ng/ml ve 43-109 ng/ml olarak bulunmuştur.

İmipraminin biyoyararlanımı hastaya bağlıdır (%25-50 arasında). Anlamli ilk hepatik geçiş etkisi nedeniyle, oral yolla uygulandığında imipramin biyoyararlanımı parenteral uygulamaya göre yaklaşık %50 daha azdır.

##### Dağılım:

İmipraminin %86 kadarı plazma proteinlerine bağlanır. Beyin-omurilik sıvısındaki ve plazmadaki imipramin konsantrasyonları arasında yakın bağlantı vardır. İmipraminin ortalama dağılım hacmi, 21 litre/kg civarındadır. İntravenöz uygulamadan sonra hesaplanan imipraminin toplam plazma klirensi 1 l/dakikadır. İmipraminin yarı ömrü hastaya bağlıdır ve 9 ila 20 saat aralığındadır.

İmipramin kan-beyin bariyerini geçer ve anne sütüne geçer.

İmipramin ve metaboliti desmetilimipramin, plazmada bulunanla benzer konsantrasyonlarda anne sütüne geçer.

##### Biyotransformasyon:

İmipramin, yüksek ilk geçişe uğrar ve karaciğerde geniş kapsamlı olarak metabolize edilir. İlk olarak, imipramin CYP3A4, CYP2C19 ve CYP1A2 enzimleri ile N-demetilasyon sonucu N-desmetilimipramine (desipramin) (aktif metabolit) dönüşür. İmipramin ve desipramin hidrolize olur, CYP2D6 ile 2-hidroksimipramin (aktif metabolit) ve 2-hidroksidesipramin (aktif metabolit) oluşumu katalizlenir.

Ana metabolit olan desmetilimipramin veya desipramin ana moleküle göre kısmen daha uzun yarı ömre sahiptir. Bu iki molekülün hidrolizasyonu diğer aktif metaboliti üretir.

İdrar veya safra ile atılan suda çözünür maddeler oluşturan glukronik asitin konjugasyonu yoluyla inaktif olurlar.

### Eliminasyon:

İmipramin plazmadan, ortalama yarı-ömrü 19 saat olacak şekilde uzaklaştırılır. Verilen dozun %80'i idrarla ve %20'si dışkıyla, inaktif metabolitler şeklinde vücuttan atılır. İdrardaki değişmemiş imipramin ve aktif metaboliti olan desmetilimipramin oranları, dozun yaklaşık sırasıyla %5 ve %6'sı kadardır. Sadece küçük miktarlar feçesle atılır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriyatrik:

Yaşlı hastalardaki imipramin plazma konsantrasyonları, metabolik klirensin azalmış olması nedeniyle gençlerdekinden daha yüksektir. Diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında yaşlı hastalara daha düşük dozda uygulanması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

#### Pediyatrik:

Çocuklardaki ortalama klirens ve eliminasyon yarı-ömrü, erişkin kontrollerdekinden anlamlı şekilde farklı değildir ama bu bakımdan hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir.

#### Böbrek yetmezliği:

İleri derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda imipramin ve konjuge olmayan, aktif metabolitlerinin renal atılımında değişiklik olmaz. Ancak, biyolojik bakımdan inaktif oldukları kabul edilen konjuge metabolitlerin kararlı durum plazma konsantrasyonları yükselir. Bu bilginin klinik önemi bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

İmipraminin mutajenik veya karsinojenik potansiyeli yoktur. Dört türde (fare, sıçan, tavşan ve maymun) yapılan çalışmalarda oral uygulanan TOFRANIL®'in herhangi bir teratojenik potansiyeli olmadığı sonucuna varılmıştır. TOFRANIL®'in yüksek dozları ile parenteral olarak uygulanan, literatürde tarif edilen ve başlıca şiddetli maternal ve embriyotoksik etkilerle sonuçlanan deneylerde teratojenik etkiler açısından bir sonuca varılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Gliserol %85

Magnezyum stearat

Stearik asit

Aerosil 200

Aerosil 200 V

Mısır nişastası

Talk

Laktoz monohidrat

Titanyum dioksit PH

Selüloz HP-M-603

Kollodyon VA 64

Dispersed red 15881 instead

Polietilen glikol 8000 flakes

Avisel PH 101

Polivinilpirolidon K 30  
Kristalize sükroz

**6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

**6.3. Raf ömrü**

60 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'ın altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her bir kutuda 50 kaplı tablet ve 100 PVC - Alu folyo blister ambalajda

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri ve Üretim Tic. A.Ş.  
Ümraniye, İstanbul, Türkiye.

**8. RUHSAT NUMARASI**

09.06.2011, 232/57

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:**

İlk ruhsat tarihi: 09.06.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**

-