

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tofranil 10 mg comprimés enrobés

Tofranil 25 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé enrobé contient 10 ou 25 mg de chlorhydrate d'imipramine.

Excipients à effet notoire

Un comprimé enrobé contient 17,25 mg de lactose et 16,5 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Dépressions d'origines diverses dans lesquelles un traitement médicamenteux est indiqué.

Enfants et adolescents

Enurésie nocturne (lorsqu'elle est due à des troubles fonctionnels de la vessie, lorsqu'une pathologie organique a été exclue et que les autres thérapies ou méthodes se sont avérées inefficaces et seulement chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans).

Il n'y a pas d'expérience disponible concernant l'utilisation de Tofranil en cas d'enurésie nocturne chez les enfants de moins de 6 ans.

Chez les enfants et les adolescents, la sécurité et l'efficacité de Tofranil n'ont pas été suffisamment démontrées dans le traitement de toutes les formes de dépression. C'est pourquoi l'utilisation de Tofranil n'est pas recommandée dans ces indications chez les enfants et les adolescents (0-17 ans).

4.2 Posologie et mode d'administration

Pendant le traitement, le patient doit rester sous surveillance médicale.

Le dosage doit être déterminé individuellement et adapté à l'état du patient.

L'effet antidépresseur ne se manifeste qu'après 2 à 3 semaines.

En principe, on doit essayer d'obtenir l'effet optimal avec les doses les plus faibles possibles et avec une élévation prudente de la dose, tout spécialement chez les personnes âgées et les adolescents qui répondent généralement de manière plus marquée au Tofranil que les personnes des autres groupes d'âge. Pendant toute la durée du traitement par Tofranil, l'efficacité et la tolérance doivent être surveillées de près.

Adultes

Dépressions d'origines diverses - Patients ambulatoires

Commencer le traitement par 25 mg 1 à 3 fois par jour. Elever progressivement la dose journalière jusqu'à 150 - 200 mg. Cette dose journalière doit être atteinte à la fin de la première semaine et doit être maintenue jusqu'à ce qu'une amélioration nette se manifeste. Par la suite, il convient de rechercher la dose d'entretien, qui doit être fixée individuellement par diminution progressive de la posologie, et qui est habituellement de 50 - 100 mg par jour.

Dépressions d'origines diverses - Patients hospitalisés

Commencer le traitement par 25 mg trois fois par jour. Augmenter chaque jour la dose de 25 mg, jusqu'à une dose journalière de 200 mg. Cette dose est maintenue jusqu'à ce qu'une amélioration de l'état dépressif se manifeste. Dans les cas graves, la dose peut être portée jusqu'à 100 mg trois fois par jour. Lorsqu'une amélioration nette s'est produite, la dose d'entretien doit être déterminée en fonction des besoins individuels du patient. La plupart du temps, elle est de 100 mg par jour.

Personnes âgées

Chez les **personnes âgées**, le traitement débute par 1 comprimé enrobé à 10 mg par jour. Cette dose est progressivement augmentée au cours des 10 jours suivants, en vue d'atteindre une dose journalière optimale de 30-50 mg. Cette dose doit être maintenue jusqu'à la fin du traitement.

Population pédiatrique

Enurésie nocturne due à des troubles fonctionnels de la vessie (après exclusion des causes organiques et si les autres traitements ont échoué)

Age minimum: 6 ans.

Dose initiale: 2-3 comprimés enrobés à 10 mg par jour pour les enfants de 6 à 8 ans; 1-2 comprimés enrobés à 25 mg par jour pour les enfants de 9 à 12 ans; 1-3 comprimés enrobés à 25 mg par jour pour les enfants plus âgés. La dose la plus élevée qui est proposée dans chaque groupe d'âge et qui représente la dose maximale, doit être réservée aux enfants chez qui un résultat pleinement satisfaisant n'est pas obtenu après une semaine de traitement.

En se basant sur le poids corporel, la dose usuelle recommandée est de 0,9 à 1,5 mg/kg.

Le médicament est administré en une seule prise journalière après le repas du soir. Aux enfants qui urinent au lit tôt dans la nuit, on peut déjà administrer une partie de la dose à 4 h de l'après-midi. Une fois que le résultat souhaité est atteint, le traitement est poursuivi pendant 1 à 3 mois, avec réduction progressive de la posologie. Les doses d'entretien sont les suivantes: 1-2 comprimés enrobés à 10 mg par jour pour les enfants de 6 à 8 ans; 1 comprimé enrobé à 25 mg par jour pour les enfants de 9 à 12 ans; 1-2 comprimés enrobés à 25 mg par jour pour les enfants plus âgés.

Sevrage

Il est recommandée de réduire graduellement la dose d'imipramine lorsque le traitement n'est plus nécessaire.

Insuffisance hépatique

Les antidépresseurs tricycliques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique avancée (voir rubrique 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et rubrique 5.2 'Propriétés pharmacocinétiques').

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité connue aux antidépresseurs tricycliques du groupe dibenzazépine.

Infarctus récent du myocarde, troubles de la conduction et antécédents de troubles de la conduction.

Il faut éviter d'associer Tofranil à un IMAO, ou de l'administrer dans les 14 jours précédant ou suivant la prise d'un IMAO (voir rubrique 4.5 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions'). Un traitement simultané avec des inhibiteurs sélectifs et réversibles de la MAO-A, tel que le moclobémide, est également contre-indiqué.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans

Les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être utilisés pour le traitement des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Les études conduites lors des dépressions chez des enfants appartenant à ce groupe n'ont pas démontré l'efficacité de ce groupe de médicaments. Les études conduites avec d'autres antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ont mis en

évidence le risque de suicide, d'automutilation et d'hostilité associé à ces médicaments. Ce risque peut se produire également avec les antidépresseurs tricycliques.

Si, dans le cas d'une nécessité clinique, la décision est prise de traiter un enfant ou un adolescent avec de l'imipramine, le patient doit être surveillé de près de façon à détecter l'apparition de tout symptôme suicidaire.

De plus, les antidépresseurs tricycliques sont associés à un risque d'effet indésirable cardiovasculaire dans les trois groupes d'âge. Il faut aussi tenir compte que les données de sécurité à long terme, concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental chez les adolescents et les enfants ne sont pas disponibles.

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation de la maladie

La dépression est associée à un risque augmenté d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. Comme une amélioration peut ne pas se présenter durant les premières semaines du traitement, voire plus, les patients doivent être suivis de près jusqu'à la survenue de cette amélioration. L'expérience clinique en général montre que le risque de suicide peut s'élever au cours des phases précoces du rétablissement.

D'autres affections psychiatriques, pour lesquelles l'imipramine est prescrite, peuvent également être associées à un risque augmenté d'événements de type suicidaire. De plus, ces affections peuvent être comorbides avec de sévères troubles dépressifs. Les mêmes précautions prises pour le traitement des patients atteints de sérieux troubles dépressifs doivent être prises pour traiter les patients atteints d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide, ou ceux présentant un degré significatif d'idéation suicidaire avant le commencement du traitement, sont connus pour être plus à risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide et ils doivent être soigneusement suivis durant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur des antidépresseurs prescrits à des patients adultes présentant des troubles psychiatriques, a montré une élévation du risque de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, par rapport au placebo, chez des patients âgés de moins de 25 ans.

Chez ces patients, un changement de régime thérapeutique peut être envisagé, comprenant la possibilité d'interrompre le traitement, surtout si ces changements sont sévères, s'ils surviennent soudainement ou si le patient ne présentait pas ces symptômes avant (voir également 'Arrêt du traitement' dans la rubrique 4.4).

Une supervision étroite des patients et en particulier de ceux à haut risque devrait accompagner la pharmacothérapie, spécialement en début de traitement et après chaque changement de dose. Les patients (et les aidants des patients) doivent être prévenus de la nécessité de surveiller toute détérioration clinique, tout comportement suicidaire ou idées suicidaires, toute modification inhabituelle de comportement, et de demander conseil au médecin si ces symptômes se présentent.

Afin de réduire le risque de surdosage, Tofranil sera prescrit à la dose efficace la plus faible pour ce patient.

Autres effets psychiatriques

De nombreux patients sujets à des attaques de panique voient les symptômes d'anxiété s'intensifier au début du traitement par les antidépresseurs tricycliques. Cette augmentation initiale paradoxale de l'angoisse est plus marquée au cours des tout premiers jours de traitement et disparaît généralement en l'espace de deux semaines.

L'activation d'une psychose a été observée occasionnellement chez des schizophrènes traités par antidépresseurs tricycliques.

Des épisodes hypomaniaques ou maniaques ont également été rapportés chez les patients atteints de troubles affectifs bipolaires traités par un antidépresseur tricyclique durant une phase dépressive. Dans ces cas, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre l'administration du médicament et d'administrer un antipsychotique. Après disparition de ces épisodes, on peut si nécessaire reprendre le traitement par Tofranil, à faible dose.

Chez des patients prédisposés ou âgés, les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer des psychoses médicamenteuses (délire), surtout la nuit, et l'utilisation de médicaments avec un effet anticholinergique peut contribuer à ces troubles. Ces troubles disparaissent en quelques jours après l'arrêt du médicament.

Troubles cardiaques et vasculaires

La prudence est de rigueur chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires, notamment insuffisance cardiovasculaire ou arythmies, insuffisance cardiaque, troubles de la conduction, cardiomyopathies chez les patients âgés dues à l'effet tachycardique ou hypotenseur de ce groupe de produits. Il convient de surveiller la fonction cardiaque et l'E.C.G. chez de tels patients ainsi que chez les patients âgés.

Des cas isolés d'allongement de l'intervalle QTc et de très rares cas de tachycardie ventriculaire et de mort subite inexpliquée se sont manifestés à des doses suprathérapeutiques de Tofranil. Ces cas sont survenus principalement en association avec un surdosage, mais d'après quelques rapports aussi dans la comédication pouvant elle-même entraîner un allongement de l'intervalle QTc (p.ex. thioridazine).

Lorsqu'utilisé avec des médicaments pouvant entraîner un syndrome de long intervalle QT/torsades de pointes, il peut augmenter le risque de syndrome de long intervalle QT ou le développement de torsades de pointes. De ce fait, il ne doit pas être utilisé avec ce type de médicaments.

Il est recommandé de vérifier la tension artérielle avant d'initier un traitement par Tofranil, les patients souffrant d'hypotension orthostatique ou ayant une circulation sanguine instable pouvant faire une chute tensionnelle.

Il faudra également accorder une attention particulière chez les enfants atteints de malformation cardiaque congénitale afin d'exclure la possibilité d'apparition de troubles du rythme.

Syndrome sérotoninergique

En raison d'un risque de toxicité sérotoninergique, il est recommandé de suivre les doses suggérées et si d'autres agents sérotoninergiques sont appliqués simultanément, les augmentations des doses doivent être réalisées avec précaution. Dans les cas où de l'imipramine, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) sont utilisés simultanément avec des antidépresseurs tricycliques ou d'autres médicaments sérotoninergiques tel que le lithium ou la buprénorphine, des symptômes de syndrome sérotoninergique tels qu'hyperpyrexie, instabilité autonome, anomalies neuromusculaires tels que myoclonie, modifications de l'état mental tel qu'agitation, convulsions, délirium et coma et/ou symptômes gastro-intestinaux peuvent se produire (voir rubrique 4.5 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions').

Si un traitement concomitant avec des agents sérotoninergiques tels que des médicaments contenant de la buprénorphine est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé en fonction de la gravité des symptômes.

Convulsions

On sait que les antidépresseurs tricycliques abaissent le seuil convulsif. C'est pourquoi Tofranil ne devrait être utilisé qu'avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'épilepsie ou présentant des facteurs prédisposants, tels que lésion cérébrale d'étiologie quelconque, traitement simultané par neuroleptiques, sevrage d'alcool ou de médicaments anticonvulsifs (par ex. les benzodiazépines). L'apparition de convulsions semble être dose-dépendante. Il convient donc de ne pas dépasser la dose journalière totale recommandée. Si des attaques convulsives se produisent, le médecin doit, après un examen des risques/bénéfices chez les patients à risque, envisager l'interruption du traitement par l'imipramine.

Comme pour les autres antidépresseurs tricycliques, un traitement concomitant par Tofranil et électrochocs ne peut se faire que sous surveillance médicale stricte.

Effets anticholinergiques

En raison de ses propriétés anticholinergiques, Tofranil devrait être utilisé avec prudence en cas d'antécédents de pression intraoculaire accrue, de glaucome à angle fermé ou de rétention urinaire (p.ex. affections prostatiques).

Une diminution de la sécrétion des larmes et une accumulation de mucus, dues aux propriétés anticholinergiques des antidépresseurs cycliques, peut endommager l'épithélium cornéen chez les porteurs de verres de contact.

Insuffisance rénale et hépatique

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre des antidépresseurs tricycliques à des patients souffrant d'affections hépatiques ou rénales graves et à des patients porteurs de tumeurs de la glande surrénale (p.ex. phéochromocytome, neuroblastome) chez lesquels ils peuvent provoquer des poussées hypertensives. Un contrôle périodique des niveaux d'enzymes hépatiques est recommandé chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

Hyperthyroïdie

La prudence est de rigueur en cas d'hyperthyroïdie ou lors de l'utilisation de traitement thyroïdien de substitution, en raison de la possibilité d'effets cardiovasculaires indésirables.

Constipation

La prudence est de rigueur chez les patients atteints de constipation chronique. Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, en particulier chez les personnes âgées et les malades grabataires.

Caries dentaires

On a rapporté une augmentation de la fréquence des caries dentaires durant des traitements à long-terme avec des antidépresseurs tricycliques. Aussi, en cas de traitement de longue durée, il est recommandé de vérifier régulièrement l'état des dents.

Personnes âgées

La prudence est de rigueur chez les personnes âgées présentant une sensibilité plus importante à l'hypotension orthostatique, la sédation et la possible hypertrophie de la prostate.

Nombre de globules blancs

Bien que des changements de la formule leucocytaire n'aient été rapportés que dans des cas isolés avec Tofranil, il est recommandé d'effectuer périodiquement la formule sanguine et de surveiller les symptômes tels que fièvre et maux de gorge, en particulier durant les premiers mois du traitement et durant un traitement prolongé. Comme l'emploi d'antidépresseurs tricycliques peut s'accompagner dans de rares cas d'agranulocytose, il convient d'effectuer des numérations sanguines, en particulier en cas de fièvre, de mal de gorge et d'autres symptômes associés à une infection de type influenza.

Anesthésie

Avant une anesthésie générale ou locale, l'anesthésiste doit être informé du fait que le patient est traité par Tofranil (voir rubrique 4.5 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions').

Arrêt du traitement

Il faut éviter un arrêt brutal du traitement, en raison de la survenue éventuelle d'effets indésirables. Lorsqu'on a décidé d'arrêter le traitement, il faut le faire de manière progressive, mais néanmoins le plus rapidement possible, en tenant compte du fait que l'arrêt brutal du traitement peut être associé à la survenue de certains symptômes – céphalée, malaise, vertiges, nausées, anxiété, troubles du sommeil (pour une description des risques encourus en cas d'arrêt du traitement par Tofranil, voir rubrique 4.8 'Effets indésirables').

Lactose et saccharose

Tofranil comprimés enrobés contiennent du lactose et du saccharose. Les patients présentant une intolérance au galactose, une intolérance au fructose, un déficit total en lactase, un déficit en sucrase/isomaltase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Il est recommandé de ne pas consommer de boissons alcoolisées lors d'un traitement avec Tofranil.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

IMAOs: Si l'utilisation de Tofranil est indiquée après un traitement par un IMAO, il est absolument nécessaire de respecter un intervalle d'au moins 14 jours avant de commencer le traitement (parce qu'il y a un risque d'effets graves tels poussée hypertensive, hyperpyrexie, myoclonus, agitation, crises d'épilepsie, delirium et coma). Il en va de même lorsqu'un IMAO est administré après un traitement préalable par Tofranil. Dans les deux cas, le traitement par Tofranil ou par l'IMAO doit être instauré à faibles doses, qui seront augmentées très progressivement, et les effets doivent être surveillés.

On dispose de données suggérant que les antidépresseurs tricycliques peuvent être administrés 24 heures seulement après un inhibiteur réversible de la MAO-A tel le moclobémide. Par contre, lorsque l'inhibiteur de la MAO-A est prescrit après un antidépresseur tricyclique, un intervalle libre de deux semaines doit être respecté.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS): L'administration concomitante peut conduire à des effets additionnels sur le système sérotoninergique. Les ISRS tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline ou le citalopram sont de puissants inhibiteurs du CYP2D6. La fluvoxamine est un inhibiteur puissant du CYP1A2 et à un niveau intermédiaire du CYP2D6. De ce fait, l'utilisation conjointe d'ISRS et d'imipramine peut engendrer une augmentation des concentrations plasmatiques d'imipramine, avec les effets indésirables correspondants. Un ajustement de la dose d'imipramine peut donc être nécessaire.

Autres agents sérotoninergiques: L'application simultanée peut provoquer un effet additif dans le système sérotoninergique. Dans les cas d'utilisation conjointe d'imipramine et d'autres IRSN avec des antidépresseurs tricycliques ou d'autres médicaments sérotoninergiques tels que le lithium, un syndrome sérotoninergique peut se produire (voir rubrique 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

En cas d'utilisation d'imipramine, la prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de produits contenant de la buprénorphine, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

Dépresseurs du SNC: Les antidépresseurs tricycliques peuvent renforcer les effets de l'alcool et des autres dépresseurs du SNC (p.ex. les barbituriques, les benzodiazépines ou les anesthésiques généraux).

Neuroleptiques: L'administration concomitante peut augmenter les taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques, diminuer le seuil de convulsions et augmenter la fréquence des crises d'épilepsie. L'association avec la thioridazine peut provoquer des arythmies cardiaques sévères.

Terbinafine antifongique orale: L'administration simultanée d'imipramine avec du terbinafine, qui est un puissant inhibiteur du CYP2D6, peut causer une exposition augmentée à l'imipramine et au désipramine ainsi qu'une accumulation. De ce fait, lorsqu'administrée avec du terbinafine, la dose d'imipramine doit être ajustée.

Antihypertenseurs centraux: Tofranil peut diminuer ou supprimer les effets des antihypertenseurs centraux (guanéthidine, bétanidine, réserpine, clonidine et alpha-méthyl-dopa). Les patients dont l'état requiert la prise d'un antihypertenseur, seront donc traités par un produit appartenant à une classe thérapeutique différente (p.ex. diurétiques, vasodilatateurs ou bêtabloquants).

Anticoagulants: Les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser l'effet anticoagulant des dérivés de la coumarine en évitant leur métabolisme au niveau du foie. C'est pourquoi il convient de surveiller soigneusement l'INR.

Anticholinergiques: Les antidépresseurs tricycliques peuvent renforcer les effets des anticholinergiques (p.ex. phénothiazines, antiparkinsoniens, antihistaminiques, atropine, bipériden) sur l'oeil, le SNC, les intestins et la vessie.

Sympathicomimétiques: Tofranil peut renforcer les effets cardiovasculaires des sympathicomimétiques comme l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprénaline, l'éphédrine, et la phényléphrine (p.ex. anesthésiques locaux). Des crises hypertensives ont été rapportées avec la combinaison de lévodopa et d'antidépresseurs tricycliques (imipramine et amitriptyline), qui se résolvent après l'arrêt de l'antidépresseur tricyclique. L'association d'imipramine et de L-dopa favorise la survenue

d'hypotension et d'arythmies cardiaques.

Quinidine: Les antidépresseurs tricycliques ne devraient pas être associés à des anti-arythmiques de type quinidine.

Inducteurs des enzymes hépatiques: Les inducteurs des enzymes hépatiques (tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la nicotine et les contraceptifs oraux) peuvent accélérer le métabolisme et abaisser la concentration plasmatique de l'imipramine et de ce fait diminuer son action thérapeutique. Les taux plasmatiques de phénytoïne et de carbamazépine peuvent augmenter, ainsi que les effets indésirables correspondants. Un ajustement de la dose d'imipramine peut donc être nécessaire.

Cimétidine, méthylphénidate, halopéridol: Ces médicaments peuvent augmenter les taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques. C'est pourquoi la posologie de ceux-ci devrait être réduite.

Oestrogènes: Il y a des signes que les œstrogènes diminuent parfois paradoxalement les effets du Tofranil, tout en augmentant sa toxicité.

Médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QTc: L'allongement de l'intervalle QTc et l'apparition de torsades de pointes peut résulter de l'administration conjointe d'imipramine et de substances capables de prolonger l'intervalle QTc (p.ex. thioradozine, cisapride, cotrimoxazole) (voir rubrique 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

Inhibiteurs des canaux calciques: Le vérapamil et le diltiazem peuvent augmenter les taux plasmatiques d'imipramine suite à une interférence avec le métabolisme de l'imipramine.

Bêta-bloquants: Le labétalol et le propranolol augmentent la concentration plasmatique de l'imipramine.

Patients pédiatriques

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sur la base de l'expérience chez l'homme, l'imipramine est suspectée de pouvoir engendrer des troubles développementaux lorsqu'administrée pendant la grossesse. Comme il existe des rapports isolés faisant état d'une relation possible entre l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques et d'effets indésirables sur le fœtus (troubles du développement), un traitement par Tofranil devra être évité pendant la grossesse, sauf dans des cas où les avantages que l'on attend du médicament justifient le risque potentiel pour le fœtus.

Des nouveau-nés dont la mère avait pris du Tofranil jusqu'à l'accouchement ont présenté, pendant les premières heures ou les premiers jours, des symptômes de sevrage tels que dyspnée, léthargie, irritabilité, côlon spastique, hypotension ou hypertension, tremblements ou crampes. Il convient, si possible, d'interrompre progressivement l'administration du Tofranil au moins 7 semaines avant la date théorique de l'accouchement. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 'Données de sécurité préclinique').

Allaitement

Comme l'imipramine et son métabolite la desméthylimipramine passent en petites quantités dans le lait maternel. De ce fait, Tofranil devrait, si possible, être supprimé progressivement ou bien il faudrait conseiller aux mères de ne pas allaiter.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il convient d'avertir les patients prenant du Tofranil de l'apparition possible d'une vision floue, de somnolence, de sédation, des vertiges et d'insensibilité ou d'autres symptômes nerveux centraux (voir

rubrique 4.8 ‘Effets indésirables’). Dans ce cas, ils doivent s’abstenir de conduire, d’utiliser des machines, ou d’exercer une autre activité nécessitant de la vigilance. Il faut aussi informer les patients du fait que l’alcool ou certains médicaments sont susceptibles de renforcer ces effets (voir rubrique 4.5 ‘Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions’).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables régressent au cours du traitement ou en réponse à une réduction de la posologie. Ils ne sont pas nécessairement en corrélation avec les taux plasmatiques du médicament ou la dose administrée. Il est souvent difficile de distinguer certains effets indésirables des symptômes d’un état dépressif tels que fatigue, asthénie, troubles du sommeil, nervosité, agitation, anxiété, constipation et sécheresse de la bouche.

Il convient d’arrêter Tofranil si des réactions neurologiques ou psychiques sévères apparaissent. Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques, neurologiques, psychiques et cardiovasculaires. Il arrive que leur faculté de métaboliser et d’éliminer les médicaments soit diminuée, ce qui entraîne un risque de concentrations plasmatiques excessives aux doses thérapeutiques. Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence, en commençant par le plus fréquent, et en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1,000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) très rare ($< 1/10,000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare: Myélosuppression (impliquant leucopénie, agranulocytose, éosinophilie, thrombocytopénie)

Affections du système immunitaire

Très rare: Réaction anaphylactique

Affections endocriniennes

Très rare: Syndrome de sécrétion inappropriée de l’hormone antidiurétique (SIADH)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent: Prise de poids

Fréquent: Anorexie

Affections psychiatriques

Fréquent: Nervosité, confusion, délire, désorientation, hallucinations, anxiété, agitation, manie, hypomanie, troubles de la libido, troubles du sommeil

Rare: Troubles psychotiques

Très rare: Agressivité

Indéterminé: Comportement suicidaire, formation d’idées suicidaires
Des cas d’idéation suicidaire et de comportement suicidaire ont été rapportés durant la thérapie par l’imipramine ou peu de temps après la discontinuation du traitement (voir rubrique 4.4 ‘Mises en garde spéciales et précautions d’emploi’).

Affections du système nerveux

Très fréquent: Tremblements

Fréquent: Vertiges, céphalées, sédation, somnolence, paresthésies

Rare: Convulsions

Très rare: Myoclonie, troubles extrapyramidaux, ataxie, trouble de l’élocution, syndrome sérotoninergique (en traitement combiné)

Indéterminée: Dysgueusie, syncope

Affections oculaires

Fréquent: Vision trouble, troubles de l’accommodation, diminution de la sécrétion lacrymale

Très rare: Mydriases, glaucoma

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Très fréquent: Acouphène

Affections cardiaques

Très fréquent: Tachycardie sinusale

Fréquent: Arythmies, palpitations, troubles de la conduction (p.ex. élargissement du complexe QRS, bloc de branche, modifications de l'intervalle PQ)

Très rare: Insuffisance cardiaque, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes

Affections vasculaires

Très fréquent: Bouffées de chaleur, hypotension orthostatique

Très rare: Vasospasmes

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare: Alvéolite allergique (avec ou sans éosinophilie)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: Sécheresse buccale, constipation

Fréquent: Nausées, vomissements

Très rare: Iléus paralytique, stomatite, gêne abdominale, ulcération de la langue, caries dentaires

Affections hépatobiliaires

Très rare: Hépatite (avec ou sans ictère)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent: Hyperhidrose

Fréquent: Dermatite allergique, rash, urticaire

Très rare: Prurit, pétéchies, prurit, réactions de photosensibilité, alopecie, hyperpigmentation de la peau

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent: Troubles de la miction

Très rare: Rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent: Impotence

Très rare: Hypertrophie des seins, gynécomastie, galactorrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: Fatigue

Très rare: Asthénie, œdème (localisé ou généralisé), pyrexie, mort subite

Investigations

Très fréquent: Electrocardiogramme anormal (p.ex. changements des ondes ST et T)

Fréquent: Tests de la fonction hépatique anormaux

Très rare: Niveaux sanguins de glucose anormaux, perte de poids, électroencéphalogramme anormal, électrocardiogramme Qt prolongé, pression sanguine élevée

Symptômes de sevrage

Lors d'un arrêt brusque du traitement ou d'une diminution brusque de la dose, les symptômes suivants peuvent se manifester occasionnellement: nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, insomnie, céphalées, nervosité, irritabilité, vertigo, malaise et angoisse (voir rubrique 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et rubrique 4.2 'Posologie et mode d'administration').

Effets de classe

Des études épidémiologiques, menées principalement sur des patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fracture osseuse chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des antidépresseurs tricycliques (ATC). Le mécanisme responsable de ce risque est inconnu.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les signes et symptômes de surdosage par Tofranil sont similaires à ceux observés avec les autres antidépresseurs tricycliques. Les complications principales sont de nature cardiaque et neurologique. Chez l'enfant, l'ingestion accidentelle d'une dose quelconque doit être considérée comme un incident grave, potentiellement fatal.

Symptômes

Les symptômes apparaissent généralement dans les 4 heures suivant l'ingestion et atteignent une sévérité maximale après 24 heures. En raison de l'absorption retardée (effet anticholinergique augmenté du fait du surdosage), de la longue demi-vie et du cycle entérohépatique du médicament, le patient peut courir un risque pendant 4 à 6 jours.

Les symptômes suivants peuvent se manifester:

Système nerveux central: somnolence, stupeur, coma, ataxie, nervosité, agitation, réflexes accrus, rigidité musculaire, mouvements choréo-athétosiques, convulsions et syndrome sérotoninergique.

Système cardiovasculaire: hypotension, tachycardie, arythmie, troubles de la conduction, choc, insuffisance cardiaque; dans de très rares cas, arrêt cardiaque.

Sont également possibles: dépression respiratoire, cyanose, vomissements, fièvre, mydriase, transpiration, oligurie ou anurie, hypothermie, bouche sèche et constipation.

Des cas isolés d'allongement de l'intervalle QT, de torsade de pointes et de mort ont été rapportés lors de surdosage.

Gestion

En l'absence d'antidote spécifique, le traitement est essentiellement symptomatique et de soutien.

Lorsqu'on suspecte un surdosage par Tofranil, surtout chez les enfants, il faut hospitaliser le patient et le suivre étroitement pendant minimum 72 heures.

Pratiquer un lavage gastrique et faire vomir le patient, s'il est pleinement conscient.

En cas de troubles de la conscience, préserver les voies aériennes au moyen d'une intubation endotrachéale, avant d'effectuer le lavage gastrique, et ne pas induire de vomissements. La prise de ces mesures est indiquée jusqu'à 12 heures ou plus après le surdosage, car l'effet anticholinergique du médicament peut ralentir la vidange gastrique.

L'administration de charbon activé peut diminuer la résorption du médicament.

Le traitement symptomatique repose sur les techniques modernes de soins intensifs, avec une

surveillance continue de la fonction cardiaque, des gaz sanguins et des électrolytes sériques. Si nécessaire, le recours à des mesures d'urgence doit être fait, telles que le traitement antiépileptique, la respiration artificielle, l'insertion temporaire d'un stimulateur cardiaque, la perfusion d'un substitut plasmatique, l'administration de dopamine ou de dobutamine et la réanimation. Vu qu'on a constaté que la physostigmine pouvait causer une bradycardie prononcée, une asystolie et des convulsions, son utilisation systématique est déconseillée en cas de surdosage.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale s'avèrent inefficaces, vu les faibles concentrations de Tofranil.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Psychoanaleptiques, antidépresseurs, inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine, code ATC: N06AA02

Mécanisme d'action

L'imipramine a un spectre d'action pharmacologique varié, avec des propriétés alpha-adrénergiques, antihistaminiques, anticholinergiques et un effet bloquant sur le récepteur 5-HT. L'activité thérapeutique de l'imipramine reposerait principalement sur une inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT).

L'imipramine appartient à la catégorie des inhibiteurs "mixtes" de la recapture, ce qui signifie que l'inhibition de la recapture de la NA et de la 5-HT s'effectue à peu près dans la même proportion.

Efficacité et sécurité cliniques

Il a aussi un effet anticholinergique central et périphérique, ce qui peut causer des effets indésirables. Les propriétés adrénolytiques peuvent causer une hypertension orthostatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'imipramine est rapidement et complètement absorbée après administration orale. L'absorption de nourriture n'a aucune influence sur la résorption et la biodisponibilité.

Lors du premier passage hépatique, l'imipramine administrée par voie orale est partiellement transformée en son métabolite actif la desméthylimipramine, qui possède également une activité antidépressive.

La biodisponibilité de l'imipramine dépend de l'individu (elle varie de 26 à 77% environ). En raison d'un effet de premier passage hépatique significatif, la biodisponibilité de l'imipramine est approximativement 50% plus faible en cas d'administration orale, par rapport à une administration parentérale.

Après administration orale de 50 mg trois fois par jour pendant 10 jours, les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre se situent entre 33-85 ng/ml pour l'imipramine, et 43-109 ng/ml pour la desméthylimipramine.

Distribution

La liaison protéique atteint 86 %. Le volume de distribution moyen est de 21 L/kg.

La clairance plasmatique totale de l'imipramine, calculée suivant une administration par voie intraveineuse, est de 1 L/min. La demi-vie plasmatique de l'imipramine dépend de l'individu: elle varie de 9 à 20 heures. L'imipramine traverse la barrière hématoencéphalique tout comme elle se retrouve dans le lait maternel. L'imipramine et son métabolite, la desméthylimipramine, sont retrouvés dans le lait maternel à des concentrations similaires aux concentrations plasmatiques.

Biotransformation

Le foie joue un rôle majeur dans le métabolisme des antidépresseurs semblables à l'imipramine. La capture (effet de premier passage), puis l'intense biotransformation, qui expliquent :

□ Le taux élevé de clairance plasmatique, qui est lié au flux sanguin hépatique (1,5 L/min)

□ Le faible pourcentage de composés actifs présents dans l'urine.

En principe, l'imipramine est N-déméthylée sous la forme N-déméthylimipramine (désipramine) (métabolite actif) par le CYP3A4, CYP2C19 et le CYP1A2. L'imipramine et la désipramine subissent une hydroxylation, catalysée par le CYP2D6, pour former 2-hydroximipramine (métabolite actif) et 2-hydroxydésipramine (métabolite actif). Les deux voies métaboliques sont sous contrôle génétique.

Le principal métabolite de l'imipramine est la déméthylimipramine ou la désipramine, un composé actif dont la demi-vie est légèrement plus longue que celle de la molécule parente. L'hydroxylation de ces deux molécules produit d'autres métabolites actifs. Ils sont inactivés par conjugaison avec l'acide glucuronique, résultant en substances hydrosolubles qui sont éliminées par l'urine ou la bile.

Elimination

L'imipramine est éliminée du plasma avec une demi-vie comprise entre 9 et 20 heures.

Environ 80 % sont excrétés dans l'urine et 20 % dans les fèces, principalement sous forme de métabolites inactifs. La quantité d'imipramine non métabolisée et du métabolite actif desméthylimipramine éliminée par l'urine est respectivement de 5% et 6% de la dose administrée; de petites quantités de substances non métabolisées sont excrétées dans les fèces.

La cinétique d'excrétion rénale est la même chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère que chez les sujets sains.

Caractéristiques du patient

Résultat d'une clairance métabolique réduite chez les personnes âgées, les patients âgés montrent des concentrations plasmatiques d'imipramine plus élevées que les individus plus jeunes. Il est envisageable de leur donner de plus faibles doses d'imipramine que celles données aux patients appartenant aux autres groupes d'âge.

Chez les enfants, la clairance moyenne ainsi que la demi-vie d'élimination était plus faible que celles des adultes, mais la variabilité entre les patients est élevée et aucune preuve concluante ne peut être obtenue concernant la clairance chez les enfants.

Aucun changement n'est observé dans la clairance rénale de l'imipramine et de ses métabolites biologiquement actifs non conjugués chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Cependant, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre des métabolites biologiquement actifs conjugués sont élevées. La signification clinique de ce fait n'est pas claire.

Ratio concentration/activité

La marge thérapeutique est communément comprise entre 115 et 250 ng/mL, et est entre 150 et 300 ng/mL pour le total imipramine/désipramine, avec >225 ng/mL noté comme réponse effective. Dans la pratique courante, il n'est pas nécessaire de mesurer les taux plasmatiques comme partie de la surveillance thérapeutique. Cependant, il y a deux groupes de patients pour lesquels une surveillance des taux plasmatiques est souhaitée :

- Patients à risque: Personnes âgées, patients présentant une pathologie cardiaque, hépatique ou rénale, enfants etc. (voir rubrique 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi')
- Patients résistants au traitement, ceux présentant des effets indésirables prononcés, ou ceux avec une polymédication (voir rubrique 4.5 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions').

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de génotoxicité in vitro et in vivo ont montré des résultats contradictoires. Des études de carcinogénicité n'ont pas été conduites.

Des études indépendantes conduites chez trois espèces (rat, souris et lapin) ont montré que le chlorhydrate d'imipramine administré oralement à des doses jusqu'à environ 2,5 fois la dose maximale humaine chez les premiers deux espèces et jusqu'à 25 fois la dose maximale humaine chez la troisième espèce n'avait pas de potentiel tératogénique. Parmi les trois espèces étudiées, une seule anomalie fœtale a été observée (chez le lapin) et dans cette étude, il y avait également une anomalie dans le groupe de contrôle. Il existe néanmoins des preuves d'études chez le rat qu'un certain potentiel systémique et embryotoxique peut être observé. Ceci est étayé par des portées de taille réduite, de légère augmentation du taux de mortalité et de réduction du poids de naissance moyenne.

Les expériences conduites avec des doses élevées d'imipramine, administrée par voie orale, ont montré principalement de sévères effets maternotoxiques et fétotoxiques ; elles n'étaient pas conclusives en relation avec les effets tératogéniques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dioxyde de silicium colloïdal anhydre, glycérol, lactose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, acide stéarique, talc, hypromellose, copolyvidone, dioxyde de titane (E 171), cellulose microcristalline, oxyde de fer rouge (E 172), macrogol, polyvidone, saccharose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tofranil 10 mg: plaquettes thermoformées en PVC/PVDC de 60 comprimés enrobés.

Tofranil 25 mg: plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC de 50 et 200 comprimés enrobés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas de recommandations particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Amdipharm Limited
Unit 17,
Northwood House,
Northwood Crescent,
Northwood, Dublin 9,
D09 V504,
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tofranil 10 mg comprimés enrobés: BE085592

Tofranil 25 mg comprimés enrobés: BE086204

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation: 01 janvier 1962
- B. Date de dernier renouvellement: 28 février 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du RCP: 11/2025