



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12243-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 30 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-2000-000085-16-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000085-16-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ARI 144 y nombre/s genérico/s CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION08.PDF / 0 - 17/07/2017 12:03:21, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION08.PDF / 0 - 17/07/2017 12:03:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 31/01/2017 11:16:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 31/01/2017 11:16:15.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000085-16-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Data: 2017.11.30 15:37:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.30 15:38:05 -0300'

ARI 144
CLOMIPRAMINA 75 mg

Comprimidos ranurados dividosis de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. QUÉ ES ARI144 Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ARI144.
3. CÓMO TOMAR ARI144
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.
5. CONSERVACIÓN DE ARI144
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES ARI 144 Y PARA QUÉ SE UTILIZA ARI 144:

Tratamiento del Trastorno Depresivo (DSM IV). • Tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo (DSM IV). • Tratamiento de Fobias y del Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia (DSM IV).
Cataplejía Asociada a la Narcolepsia. • Estados Dolorosos Crónicos.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ARI 144

Es importante que informe a su médico si tiene otros problemas médicos o está usando otros medicamentos.

No use ARI144:

Asegúrese de que su médico sepa:

• Si es alérgico (hipersensible) a clomipramina, a cualquier otro antidepresivo tricíclico, o a cualquiera de los otros componentes de ARI144 listados en este prospecto.

• Si está usando ciertos medicamentos para tratar la depresión como p. ej., inhibidores de la Monoamino Oxidasa (inhibidores de la MAO), inhibidores Selectivos de la Recaptación De Serotonina (ISRSS), o inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSNa).

- Si tuvo recientemente un ataque cardíaco o sufre una enfermedad cardíaca seria.

Si la respuesta a cualquiera de estos casos es SÍ, es probable que ARI144 no sea adecuado para usted.

Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con ARI144:

También deberá informar a su médico en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Si piensa en el suicidio,
- Si padece ataques epilépticos,
- Si padece latidos cardíacos irregulares u otros problemas cardíacos,
- Si padece esquizofrenia u otro problema mental,
- Si padece glaucoma (aumento de la presión en el ojo),
- Si padece enfermedad hepática o renal,
- Si padece alguna enfermedad de la sangre,
- Si padece dificultades para orinar (p. ej., por enfermedades de la próstata),
- Si padece una glándula tiroides hiperactiva,
- Si padece estreñimiento persistente,
- Si se desmaya con facilidad.

Su médico tomará en cuenta estas afecciones antes y durante su tratamiento con ARI144. En cualquiera de estos casos, informe a su médico antes de usar ARI144.

Información para familiares y cuidadores

Se deberá controlar si el niño/paciente con depresión presenta signos de cambios en el comportamiento como p. ej., inquietud, problemas para dormir, irritabilidad, agresividad, sobreexcitación inusuales, u otros cambios inusuales en el comportamiento, agravamiento de la depresión o pensamientos de suicidio. Deberá informarse cualquiera de estos síntomas al médico del paciente, en especial si son graves, de comienzo repentino, o no formaban parte de los síntomas de presentación del paciente. Se deberá evaluar la aparición de dichos síntomas diariamente, en especial al inicio del tratamiento antidepresivo y cuando se aumente o se reduzca la dosis, debido a que los cambios pueden ser repentinos.

Síntomas como estos pueden estar asociados con un aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas e indican la necesidad de un control muy riguroso y posiblemente cambios en la medicación.

ARI144 y pacientes de edad avanzada

En general, los pacientes de edad avanzada necesitan menores dosis que los pacientes jóvenes y de mediana edad. La aparición de efectos adversos es más probable en pacientes de edad avanzada. Su médico le proporcionará información especial sobre dosificación cuidadosa y observación rigurosa necesaria.

ARI144 y niños

ARI144 no deberá administrarse a niños y adolescentes .

Si Ud. está embarazada , planea estarlo o está dando de mamar comuníquelo a su médico.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria .

ARI144 puede causar somnolencia, reducir el estado de alerta, o causar visión borrosa en algunas personas. En cualquiera de estos casos no conduzca vehículos, no use maquinaria ni realice otras actividades que requieran toda su atención. Beber alcohol puede aumentar la somnolencia.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o recientemente ha usado algún otro medicamento. Recuerde también los medicamentos no recetados por un médico. Antes de iniciar el tratamiento con ARI144 informe a su médico o farmacéutico sobre cualquier otro medicamento que pueda estar usando. Debido a que muchos medicamentos interactúan con ARI144 , puede requerirse un ajuste de la dosis o interrupción de uno de los medicamentos. Es especialmente importante que su médico o farmacéutico sepa si usted bebe alcohol a diario, si cambia sus hábitos de tabaquismo o si está usando cualquiera de los siguientes:

Medicamentos usados para controlar la presión arterial o la función cardíaca, otros antidepresivos, sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivantes (p. ej., barbitúricos), antiepilépticos, medicamentos usados para prevenir la coagulación de la sangre (anticoagulantes), medicamentos usados para tratar el asma o las alergias, medicamentos usados para tratar la enfermedad de Parkinson, preparados tiroideos, medicamentos usados para tratar úlceras/acidez como p. ej., cimetidina, un medicamento llamado terbinafina que se usa por vía oral para tratar infecciones de la piel, del pelo o de las uñas debidas a hongos, medicamentos usados para tratar el trastorno de hiperactividad/déficit de atención como metilfenidato, anticonceptivos orales, estrógenos, medicamentos usados para ayudar a los riñones a eliminar la sal y el agua aumentando la cantidad de orina producida (diuréticos), medicamentos usados para reducir la grasa en la sangre, pomelo/jugo de pomelo y jugo de arándanos.

Otras medidas de seguridad

Es importante que su médico controle su progreso regularmente para permitir ajustes de la dosis y ayudar a reducir los efectos adversos. El médico puede querer realizar algunos análisis de laboratorio y medir su presión arterial y la función cardíaca antes y durante el tratamiento.

ARI144 puede causar sequedad bucal, la cual puede aumentar el riesgo de caries. Esto significa que durante el tratamiento a largo plazo deberá realizar controles odontológicos regulares. Si usa lentes de contacto y experimenta irritación ocular, consulte a su médico. Antes de que se realice cualquier tipo de cirugía o tratamiento dental, informe al médico o dentista responsable que está usando ARI144. ARI144 puede volver su piel más sensible a la luz solar. No se exponga a la luz solar directa y use ropa protectora y lentes de sol.

3. CÓMO TOMAR ARI144:

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. No exceda la dosis recomendada.

Su médico decidirá la dosis más apropiada para su caso particular. Para la depresión, los trastornos del estado de ánimo, los trastornos obsesivo-compulsivos y

las fobias, la dosis diaria normalmente es de 75 mg y 150 mg. Para ataques de pánico y agorafobia, el tratamiento suele iniciarse con dosis bajas y, después de unos días, la dosis se aumenta lentamente hasta 100 mg. Tome ARI144 como le indique su médico. No tome más cantidad, ni con mayor frecuencia ni durante períodos más prolongados que lo indicado por su médico.

Los comprimidos ranurados pueden partirse por la mitad, pero no deberán masticarse.

Puede tomar ARI144 con o sin las comidas.

Efectos de la interrupción del tratamiento con ARI144

La depresión, los trastornos obsesivo-compulsivos, y los estados de ansiedad crónica requieren tratamiento a largo plazo con ARI144. No cambie ni interrumpa el tratamiento sin consultar primero a su médico. Su médico puede querer reducir la dosis gradualmente antes de interrumpir el tratamiento por completo, para prevenir cualquier agravamiento de su afección y reducir el riesgo de síntomas de abstinencia como p. ej., dolor de cabeza, náuseas y malestar general.

Si olvidó tomar ARI144

Si olvida tomar una dosis de ARI144, tome la dosis omitida en cuanto sea posible y luego retome el esquema de dosis normal. Si es casi la hora de su próxima dosis, no tome la dosis omitida y continúe con su esquema de dosis normal. Si tiene alguna pregunta al respecto, consulte a su médico.

Si toma más ARI144 del que debiera

Si accidentalmente tomó una cantidad excesiva de ARI144, informe a su médico de inmediato. Usted puede requerir atención médica.

Ante la eventualidad de haber tomado más comprimidos de ARI144 de los que debiera, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

ARI144 puede tener algunos efectos adversos en algunas personas. Normalmente no requieren atención médica y pueden desaparecer durante el tratamiento a medida que su cuerpo se adapta al medicamento. Consulte a su médico si algún efecto adverso continúa o es molesto.

Algunos efectos adversos podrían ser serios

Ver u oír cosas que realmente no ocurren, un trastorno del sistema nervioso caracterizado por rigidez muscular, fiebre alta y alteración de la conciencia, ictericia, reacciones cutáneas (picazón o enrojecimiento), infección frecuente con fiebre y dolor de garganta (por una reducción en el número de glóbulos blancos), reacciones alérgicas con / o sin tos y dificultad para respirar, incapacidad para coordinar los movimientos, aumento de la presión ocular, dolor estomacal intenso,

pérdida importante del apetito, contracción repentina de los músculos, debilidad o rigidez muscular, dificultad para orinar, latidos cardíacos rápidos o irregulares (aceleración, palpitaciones), dificultad para hablar, confusión, delirio, alucinaciones, convulsiones.

Si tiene cualquiera de estos efectos, **informe a su médico de inmediato.**

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

Somnolencia, cansancio, mareos, inquietud, aumento del apetito, boca seca, estreñimiento, visión borrosa, temblor, dolor de cabeza, náuseas, sudoración, aumento de peso, y problemas sexuales. Al comienzo del tratamiento, ARI144 puede aumentar su sensación de ansiedad, pero este efecto desaparece en 2 semanas. Si alguno de estos efectos lo afecta seriamente, **informe a su médico.**

Algunos efectos adversos son frecuentes

Desorientación, agitación, palpitaciones, alteración de la atención, alteración del sueño, sobreexcitación, agresividad, mala memoria, bostezos, pesadillas, adormecimiento u hormigueo en las extremidades, oleadas de calor, pupilas dilatadas, disminución de la presión arterial asociada con mareos al ponerse de pie o sentarse repentinamente, vómitos, trastornos abdominales, diarrea, sensibilidad cutánea a la luz del sol, agravamiento de la depresión, hinchazón de las mamas y secreción de leche, gusto desagradable, zumbido en los oídos, irritabilidad, sentirse distanciado de una situación (como observándola desde lejos).

Si alguno de estos efectos lo afecta seriamente, **informe a su médico.**

Algunos efectos adversos pueden ser poco frecuentes

Fiebre, aumento de la presión arterial.

Si alguno de estos efectos lo afecta seriamente, **informe a su médico.**

Algunos efectos adversos son muy raros

Edema (hinchazón de tobillos y/o manos y/o hinchazón de cualquier otra parte del cuerpo), caída de cabello. Los pacientes de 50 años de edad o mayores y que toman un medicamento de este grupo tienen mayor probabilidad de experimentar fracturas óseas.

Si alguno de estos efectos lo afecta seriamente, **informe a su médico.**

También se informaron

Sensación de inquietud interior y necesidad compulsiva de estar en movimiento constante, movimientos repetitivos, involuntarios sin ningún propósito, desgarramiento muscular, aumento del nivel de prolactina (una hormona) en la sangre, y síndrome serotoninérgico (síndrome causado por un aumento de la serotonina, un mensajero natural, en el cerebro, manifestado por síntomas como agitación, confusión, diarrea, temperatura elevada, aumento de la presión arterial, sudoración excesiva y latidos cardíacos rápidos).

Si alguno de estos efectos lo afecta seriamente, **informe a su médico.**

Si nota algún otro efecto colateral no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento. Información a profesionales y usuarios: 0800-222-7478
Sitio web: www.laboratorio-ariston.com.ar

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

5. **CONSERVACIÓN DE ARI144** Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original. Mantener fuera del alcance de los niños. No utilice ARI144 después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de ARI144: El principio activo es Clomipramina Clorhidrato. Cada comprimido ranurado dividosis de liberación prolongada contiene: Clomipramina clorhidrato 75,00 mg Excipientes: Fosfato bicálcico 247,00 mg; Copolímero de etil acrilato y etil metacrilato (Dispersión al 30 %) 21,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,50 mg; Estearato de Calcio 3,50 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E5 6,11 mg; Politilenglicol 400 0,84 mg; Dióxido de Titanio 3,23 mg; Colorante amarillo ocazo, laca de aluminio (CI 15985:1) 0,315 mg.

Contenido del envase: 20, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos ranurados dividosis de liberación prolongada siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ARI 144 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/...../.....



DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina
CUIL 27064187215



QUIMICA ARISTON S.A.I.C.I.F.
CUIT 30501257954
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

8. Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.

ARI 144
CLOMIPRAMINA 75 mg

Comprimidos ranurados dividosis de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada. Psicotrópico lista IV

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido ranurado dividosis de liberación prolongada contiene:

Clomipramina clorhidrato..... 75,00 mg

Excipientes

Fosfato bicálcico 247,00 mg; Copolímero de etil acrilato y etil metacrilato (Dispersión al 30 %) 21,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,50 mg; Estearato de Calcio 3,50 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E5 6,11 mg; Polilitenglicol 400 0,84 mg; Dióxido de Titanio 3,23 mg; Colorante amarillo oca, laca de aluminio (CI 15985:1) 0,315 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo .

Código ATC N06A A04.

INDICACIONES

Adultos • Tratamiento del Trastorno Depresivo (DSM IV). • Tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo (DSM IV). • Tratamiento de Fobias y del Trastorno de Angustia con o sin Agarofobia (DSM IV).

• Cataplejía Asociada a la Narcolepsia. • Estados Dolorosos Crónicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción:

Se considera que la actividad terapéutica de Clomipramina se debe a su capacidad de inhibición de la recaptación neuronal de la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT) liberadas en la hendidura sináptica; su actividad más importante es la inhibición de la recaptación de 5-HT. Clomipramina también posee un amplio espectro de actividad farmacológica que incluye propiedades alfa 1-adrenolíticas, anticolinérgicas, antihistamínicas y antiserotoninérgicas (bloqueo de los receptores de 5-HT).

Efectos farmacodinámicos:

Clomipramina ejerce una acción global en el síndrome depresivo, el cual incluye en particular características típicas como retraso psicomotor, humor deprimido y ansiedad. La respuesta clínica suele manifestarse después de 2 a 3 semanas de tratamiento. Clomipramina también ejerce un efecto específico en el trastorno obsesivo-compulsivo que es independiente de sus efectos antidepresivos. En el dolor crónico de origen somático o no, se supone que Clomipramina facilita la neurotransmisión de serotonina y noradrenalina.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Después de la administración oral, Clomipramina es completamente absorbida en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad de Clomipramina inalterada es reducida en un 50% por el metabolismo de primer paso hepático al metabolito activo N-desmetilClomipramina. Después de la administración de una dosis única de un comprimido de liberación prolongada de 75 mg, las medias de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de Clomipramina fueron, respectivamente, de 63,37",12,71 ng/mL (T_{máx}= 4,83 ± 0,39 hs) y de 32,55",8,10 ng/mL (T_{max}= 9,00 ± 1,81 hs). La dosis de 75 mg/día, administrado un comprimido de liberación prolongada de 75 mg, produce una concentración plasmática fija entre 20 a 175 ng/mL.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo desmetilClomipramina tienen un patrón similar a las concentraciones de la droga activa. Sin embargo, a dosis de 75 mg/d, las mismas son 40-85% más altas que Clomipramina.

Distribución:

El 97,6% de Clomipramina se liga a proteínas plasmáticas. Clomipramina se distribuye extensamente por todo el organismo con un volumen de distribución de 12 a 17 L/Kg de peso corporal. La concentración en LCR es un 2% de la concentración plasmática. Clomipramina pasa a la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas y atraviesa la barrera placentaria.

Metabolismo:

La ruta más importante de la biotransformación de Clomipramina es la demetilación al metabolito activo N-desmetilClomipramina. N-desmetilClomipramina puede ser formada por varias enzimas P450, primero CYP3A4, CYP2C19, y CYP1A2. Clomipramina y N-desmetilClomipramina son hidroxiladas a 8-hidroxi-Clomipramina o a 8-hidroxi-N-desmetilClomipramina. Clomipramina es también hidroxilada en la posición 2 y la N-desmetilClomipramina puede ser desmetilada a la forma didesmetilClomipramina. Los metabolitos 2 y 8-hidroxi son excretados principalmente como glucurónidos en la orina. La eliminación de los componentes activos, Clomipramina y N-desmetilClomipramina, por la formación de 2- y 8-hidroxiClomipramina es catalizada por CYP2D6.

Eliminación:

Clomipramina es eliminada de la sangre con una vida media de 21 horas (rango: 12-36 hs), y la desmetilClomipramina con una vida media de 36 horas. Alrededor de dos tercios de una dosis única de Clomipramina son excretados en forma de conjugados hidrosolubles por la orina y un tercio aproximadamente por materia fecal. La cantidad de Clomipramina inalterada y desmetilClomipramina excretadas en orina es alrededor de 2% y 0,5% de la dosis administrada, respectivamente.

Efecto de los alimentos:

La ingestión de alimentos no afecta de manera apreciable la farmacocinética de Clomipramina. Puede observarse un leve retraso de la absorción si Clomipramina se administra junto con alimentos.

Proporcionalidad con la dosis:

La farmacocinética del fármaco es proporcional a la dosis entre 25 y 150 mg.

Efecto de la edad:

En los pacientes de edad avanzada, Clomipramina presenta una depuración relativamente baja en comparación a la de pacientes adultos jóvenes. Se ha señalado que alcanza el estado de equilibrio terapéutico con dosis inferiores a las necesarias en pacientes de edad mediana. Por lo tanto, Clomipramina debe usarse con precaución en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal:

No existen informes que describan específicamente la farmacocinética del fármaco en pacientes con insuficiencia renal. Aunque Clomipramina se elimina en forma de metabolitos inactivos en la orina y las heces, la acumulación de metabolitos inactivos puede conducir a la acumulación del fármaco original y de su metabolito activo. En caso de insuficiencia renal moderada o grave, se recomienda vigilar al paciente durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática:

Dado que Clomipramina es objeto de un extenso metabolismo hepático mediado por las formas CYP2D6, CYP2A4, CYP2C19 y CYP1A2, la insuficiencia hepática puede afectar su farmacocinética. Se recomienda administrar Clomipramina con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática.

Origen étnico:

Aunque no se han investigado detalladamente los efectos del origen étnico y de la raza en la farmacocinética de Clomipramina, el metabolismo de Clomipramina y de su metabolito activo depende de factores genéticos que convierten a los pacientes en metabolizadores lentos o rápidos del fármaco y de su metabolito. Es muy posible que el metabolismo de Clomipramina en la población caucásica no pueda extrapolarse a los pacientes asiáticos,

especialmente a los japoneses y chinos, debido a las diferencias pronunciadas entre estos dos grupos étnicos en cuanto al metabolismo de Clomipramina.

Formulación de liberación prolongada:

La liberación prolongada de Clomipramina que se consigue con la formulación de liberación prolongada de ARI144 ofrece un perfil farmacocinético más constante que permite mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas durante un periodo de 24 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en promedio unas 9 horas después de tomar la dosis. Tras la administración de 75 mg de Clomipramina con la formulación de liberación prolongada, la $C_{máx}$ observada es igual a la mitad de la concentración máxima que se alcanza después de la administración de comprimidos de 25 mg tres veces al día. Sin embargo, no cambia la exposición total. Después de la administración repetida de la formulación de liberación prolongada, la C_{min} y la C_{max} alcanzadas en el estado de equilibrio se sitúan dentro de los límites terapéuticos.

Datos sobre toxicidad preclínica

Toxicidad tras dosis repetidas:

Con la administración de dosis de clorhidrato de Clomipramina ≥ 10 veces la máxima dosis recomendada para el ser humano, se han observado fosfolípidosis y trastornos testiculares, que se asocian frecuentemente con los compuestos tricíclicos.

Toxicidad reproductiva:

No se observaron efectos adversos en la función reproductiva de ratas tratadas con dosis orales de hasta 24 mg/Kg, lo cual incluye la fecundidad de machos y hembras. No se detectaron efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos tratados con dosis de hasta 100, 50 y 60 mg/Kg, respectivamente.

Mutagenicidad:

Los distintos ensayos que se llevaron a cabo sobre mutagenicidad del clorhidrato de Clomipramina in vitro e in vivo no revelaron ninguna actividad mutagénica.

Carcinogenicidad:

No se observaron indicios de carcinogenicidad del clorhidrato de Clomipramina en ratas y ratones después de 104 semanas de tratamiento.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Si el paciente tuviera hipokalemia ésta debería ser tratada antes de iniciar tratamiento con ARI 144 (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

La dosis debe ser adaptada al cuadro clínico de cada paciente. Se procurará alcanzar el efecto óptimo con la dosis más baja posible, para ir incrementándola con cuidado.

Una vez que se ha obtenido una respuesta, el tratamiento de mantenimiento debe continuarse con la dosis óptima para evitar recidivas. Los pacientes con antecedentes de depresión recidivante requieren un tratamiento de mantenimiento más largo. Es preciso revisar periódicamente la duración del tratamiento de mantenimiento y la necesidad de continuar con el mismo. Como precaución contra una posible prolongación del intervalo QTc y toxicidad serotoninérgica, se aconseja usar las dosis recomendadas de ARI 144, y cualquier incremento de dosis debe ser monitoreado si está siendo co-administrado algún agente que provoque una prolongación del intervalo QT o algún medicamento serotoninérgico (ver "PRECAUCIONES", "ADVERTENCIAS" e "Interacciones").

Debe evitarse la suspensión brusca de ARI 144, debido al riesgo de síntomas de abstinencia. Por lo tanto, tras el uso regular de ARI144 durante un período prolongado, la administración debe suspenderse progresivamente manteniendo al paciente en estrecha observación.

Trastorno Depresivo (DSM IV), Trastorno Obsesivo Compulsivo (DSM IV), y Fobias:

Iniciar el tratamiento con medio comprimido recubierto dividido de liberación prolongada de 75 mg una vez al día [preferentemente por la noche, considerando que en situaciones especiales se podrá comenzar con dosis menores. Elevar la dosificación diaria gradualmente (de acuerdo a como se vaya tolerando la medicación), hasta llegar a 150 mg por día en la primera semana de tratamiento de acuerdo a criterio médico. En los casos severos este régimen puede ser aumentado hasta un máximo de 250 mg por día. Una vez

observada una mejoría, ajustar la dosis diaria hasta un nivel de mantenimiento de 50-100 mg por día.

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

Se iniciará el tratamiento con 10 mg al día. Según como sea tolerada la medicación, se aumentará la dosis. La dosis diaria requerida varía entre los pacientes, oscilando entre 25 y 100 mg. Si es necesario la dosis puede aumentarse a 150 mg por día. Se recomienda no interrumpir el tratamiento antes de los 6 meses y reducir lentamente la dosis de mantenimiento durante dicho período.

Cataplejía Asociada a la Narcolepsia:

La dosis diaria oscila entre 25 y 75 mg.

Estados Dolorosos Crónicos:

La dosis debe adaptarse a cada caso individual (10 a 150 mg diarios) según criterio médico, teniendo en cuenta la medicación analgésica concomitante que pueda recibir el paciente (y la posibilidad de reducir la utilización de los analgésicos).

Posología y forma de administración en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada suelen presentar una mayor respuesta a ARI144 que los pacientes de los grupos de edad intermedios. Por lo tanto, en los pacientes de edad avanzada, ARI144 debe usarse con precaución y la dosis debe incrementarse cuidadosamente. Se comienza el tratamiento con 10 mg al día y se aumenta gradualmente hasta 30-50 mg diarios (nivel óptimo) que deberá haberse alcanzado al cabo de unos 10 días. Mantener esta dosis hasta el final del tratamiento.

Insuficiencia renal:

ARI144 debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" Y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Insuficiencia hepática:

ARI144 debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" Y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Modo de administración

Los comprimidos divididos (comprimidos de liberación prolongada) pueden dividirse en dos para adaptar la dosis individualmente, pero no deben masticarse. ARI 144 puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a Clomipramina o a cualquiera de los excipientes, o reactividad cruzada a los antidepresivos tricíclicos del grupo de las dibenzazepinas.
- ARI 144 no debe ser administrado en combinación o dentro de los 14 días antes o después del tratamiento con inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO) (ver "Interacciones"). También está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores selectivos reversibles de la MAO-A, como moclobemida.
- Infarto de miocardio reciente.
- Síndrome de QT largo congénito.

ADVERTENCIAS

Riesgo de suicidio

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

Todos los pacientes que estén siendo tratados con ARI144 por cualquier indicación deberán ser monitoreados en forma estrecha a fin de detectar cualquier empeoramiento clínico,

tendencia suicida u otros síntomas psiquiátricos (ver "REACCIONES ADVERSAS"), especialmente durante la fase inicial de la terapia o ante un cambio de dosis. En estos pacientes, se deberá considerar una modificación del régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, especialmente si los cambios son severos, de comienzo abrupto o no son parte de la sintomatología de presentación del paciente (ver igualmente "Suspensión del tratamiento" en "REACCIONES ADVERSAS").

Se deberá advertir a los familiares y cuidadores de pacientes que estén siendo tratados con antidepresivos por cuadros psiquiátricos y no psiquiátricos, acerca de la necesidad de estar atentos a los cambios o a la aparición de otros síntomas psiquiátricos (ver "REACCIONES ADVERSAS") así como de la aparición de tendencias suicidas, y deben inmediatamente al médico tratante.

Para reducir el riesgo de sobredosis, se recetará el menor número de comprimidos que permita un tratamiento adecuado del paciente. Se ha informado que, después de una sobredosis de Clomipramina la mortalidad es menor que con otros antidepresivos tricíclicos.

PRECAUCIONES

Otros efectos psiquiátricos

Muchos pacientes con trastornos de pánico experimentan un aumento de la ansiedad al iniciar el tratamiento con ARI 144 (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION/MODO DE ADMINISTRACION"). Este aumento inicial paradójico de la ansiedad es más pronunciado durante los primeros días de tratamiento y generalmente revierte dentro de las dos semanas. En pacientes esquizofrénicos tratados con antidepresivos tricíclicos ha sido observada ocasionalmente una activación de la psicosis.

En pacientes con trastornos afectivos cíclicos tratados con antidepresivos tricíclicos también se han informado episodios hipomaniacos o maníacos durante la fase depresiva.

En estos casos puede ser necesario reducir la dosificación de ARI 144 o suspender el medicamento y administrar un agente antipsicótico.

Después de superar estos episodios se podrá reiniciar la terapia a bajas dosis con ARI 144, de ser necesario.

En los individuos predispuestos, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis farmacógenas (delirios) especialmente por la noche, las cuales desaparecen unos pocos días después de suspendida la medicación.

Trastornos cardíacos y vasculares

ARI144 deberá ser administrado con especial precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, especialmente aquellos con insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción (por ej. bloqueo auriculoventricular de grado I a III) o arritmias. En estos pacientes está indicado el monitoreo de la función cardíaca y la realización de ECG. Puede haber riesgo de prolongación del QTc y Torsades de Pointes, particularmente a dosis supra terapéuticas o a concentraciones plasmáticas supraterapéuticas de Clomipramina, tal como ocurre en el caso de comedicación con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSSs) o con Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSNa). Por lo tanto, se debe suprimir el uso concomitante de drogas que puedan causar acumulación de Clomipramina. De igual manera se debe suprimir el uso concomitante de drogas que prolongan el intervalo QT (ver "POSOLOGIA, DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" e "Interacciones"). Está establecido que la hipokalemia es un factor de riesgo de prolongación del QTc y torsades de pointes. Por ello, la hipokalemia debería ser tratada antes de iniciar tratamiento con ARI 144.

Síndrome Serotoninérgico

Como precaución ante una posible toxicidad serotoninérgica, se aconseja usar las dosis recomendadas de ARI144, y aumentar la dosis con cuidado si está siendo co-administrado algún agente serotoninérgico. El Síndrome Serotoninérgico, con síntomas como hiperpirexia, mioclonías, agitación, convulsiones, delirio y coma, puede ocurrir cuando la Clomipramina es co-administrada con agentes serotoninérgicos tales como IRSSs, IRSNa, antidepresivos tricíclicos o litio (ver "POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" e "Interacciones"). Se recomienda un período de depuración de dos o tres semanas antes y después del tratamiento con fluoxetina.

Convulsiones

Se deberán evaluar los riesgos y beneficios antes de utilizar ARI144 en pacientes con epilepsia y otros factores predisponentes, por ej. lesión cerebral por diversas etiologías, uso concomitante de neurolépticos, supresión de alcohol o drogas con propiedades anticonvulsivantes (por ej. benzodiazepinas). Aparentemente la ocurrencia de crisis es dosis dependiente. Por lo tanto, no se deberá exceder la dosis diaria máxima recomendada. Al igual que los antidepresivos tricíclicos relacionados, ARI144 debe ser coadministrado con terapia electroconvulsivante sólo bajo una cuidadosa supervisión.

Efectos anticolinérgicos

Debido a sus propiedades anticolinérgicas, ARI144 debe usarse con cuidado y evaluar los riesgos y beneficios en pacientes con antecedentes de hipertensión ocular, glaucoma de ángulo estrecho, o retención urinaria (ej.: enfermedades de la próstata). En los pacientes que utilizan lentes de contacto se puede producir daño de la córnea por disminución del lagrimeo y acumulación de secreciones mucoides debido a las propiedades anticolinérgicas de los antidepresivos tricíclicos.

Poblaciones específicas

Se tendrá precaución cuando se administren antidepresivos tricíclicos a pacientes con enfermedad hepática severa y tumores de la médula adrenal (por ej. feocromocitoma, neuroblastoma), ya que podrían desencadenar en crisis hipertensivas.

Se tendrá precaución en los pacientes con hipertiroidismo o que reciban preparados tiroideos, debido a la posibilidad de producirse toxicidad cardíaca. En los pacientes con enfermedad hepática y/o renal, se recomienda el control periódico de los niveles de enzimas hepáticas y/o de la función renal.

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

En pacientes de edad avanzada, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis farmacogénica (delirante), especialmente por la noche. La misma desaparece a los pocos días de la retirada del fármaco. En pacientes de edad avanzada está indicado el monitoreo de la función cardíaca y el ECG.

Se ha informado sobre un aumento de la incidencia de caries dentales durante el tratamiento a largo plazo con antidepresivos tricíclicos. Por lo tanto, en estos casos es recomendable realizar revisiones dentales periódicas.

No se encuentran disponibles datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en cuanto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Recuento de glóbulos blancos

Si bien han sido informados en forma aislada cambios en los recuentos de la serie blanca al utilizarse Clomipramina, durante el tratamiento se deben realizar recuentos hematológicos periódicos y se deberá alertar ante la presencia de síntomas como fiebre y dolor de garganta especialmente durante los primeros meses del tratamiento y durante los tratamientos prolongados.

Anestesia

Antes de realizar anestesia general o local el anestesista debe ser notificado de que el paciente ha estado recibiendo ARI 144(ver "Interacciones").

Suspensión del tratamiento

Se deberá evitar la suspensión o reducción abrupta de la dosis de ARI144 debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas. Si se ha tomado la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida en forma gradual tan rápido como sea posible y sabiendo que la discontinuación brusca puede asociarse con ciertos síntomas (ver "REACCIONES ADVERSAS").

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones que resultan en una contraindicación

Inhibidores de la MAO

No administrar ARI144 hasta al menos dos semanas después de suspender el tratamiento con IMAO (por el riesgo de padecer síntomas graves como crisis hipertensiva, hiperpirexia, y aquellos consistentes con el Síndrome Serotoninérgico, por ej. mioclonías, convulsiones, delirio y coma). Los inhibidores de la MAO que también son potentes inhibidores del CYP2D6 in vivo, como moclobemida, están contraindicados para la coadministración con Clomipramina (ver "CONTRAINDICACIONES"). La misma precaución debe ser tomada si se ha de administrar un IMAO después de un tratamiento previo con ARI144. En ambos casos, tanto la medicación con ARI144 como con IMAO deben ser iniciadas con dosis pequeñas y aumentadas gradualmente controlando la respuesta (ver "CONTRAINDICACIONES"). Existe evidencia que sugiere que ARI144 puede ser administrado desde las 24 horas después de suspender la medicación con un IMAO-A reversible como moclobemida. En forma inversa, si se ha de utilizar un IMAO-A después de haber administrado ARI144 se deberá esperar dos semanas desde la suspensión del mismo.

Interacciones que llevan a desaconsejar la coadministración

Antiarrítmicos

Los Antiarrítmicos (tales como quinidina y propafenona) que son potentes inhibidores CYP2D6, no deben ser usados en combinación con antidepresivos tricíclicos.

Diuréticos

Los diuréticos pueden producir hipokalemia, la cual a su vez incrementa el riesgo de prolongación del QTc y de torsades de pointes. La hipokalemia debería ser tratada previamente a la administración de ARI144 (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACION" y "PRECAUCIONES").

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los IRSSs que inhiben la CYP2D6, tales como fluoxetina, paroxetina o sertralina, y otras formas como la CYP1A2 y CYP2C19 (Ej: fluvoxamina) pueden también incrementar las concentraciones plasmáticas de Clomipramina con los correspondientes efectos adversos. Los niveles de Clomipramina en estado estacionario aumentaron ~4 veces con la coadministración de fluvoxamina (N-desmetilclomipramina disminuyó 2 veces) (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION MODO DE ADMINISTRACION" Y "PRECAUCIONES"). La medicación concomitante con estos fármacos puede producir efectos aditivos sobre el sistema serotoninérgico (ver "Agentes serotoninérgicos").

Agentes Serotoninérgicos

El Síndrome Serotoninérgico puede ocurrir cuando Clomipramina es coadministrada con medicaciones serotoninérgicas, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSSs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNas), antidepresivos tricíclicos o Litio (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACION" Y "PRECAUCION"). Para la fluoxetina, es necesario un período de depuración de dos a tres semanas antes y después del tratamiento con fluoxetina.

Interacciones que deben tenerse en consideración

Interacciones que potencian el efecto de ARI144

La administración concomitante de inhibidores de CYP2D6 puede conducir a un incremento en la concentración de ambos componentes activos de hasta ~3 veces en pacientes con un fenotipo metabolizador extensivo debrisoquina / esparteína, convirtiéndolos en un fenotipo metabolizador lento. Se espera que con la administración concomitante de los inhibidores de CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 se incrementen las concentraciones de Clomipramina y disminuyan las de N-desmetilclomipramina, sin afectar necesariamente la farmacología global del medicamento.

Terbinafina

La coadministración de ARI144 con terbinafina, un potente inhibidor de CYP2D6, puede resultar en un aumento de la exposición y acumulación de Clomipramina y su metabolito N-desmetilado. Por ende, pueden ser necesarios ajustes de dosis de ARI144 cuando se coadministre con terbinafina.

Cimetidina

La coadministración con el antagonista del receptor histaminérgico (H₂), cimetidina, (un inhibidor de varias enzimas del P450, incluyendo CYP2D6 y CYP3A4), puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos, cuyas dosis deben, por lo tanto, ser reducidas.

Anticonceptivos orales

No se ha documentado interacción entre el uso crónico de anticonceptivos orales (15 o 30 µg de etinilestradiol diarios) y ARI144 (25 mg diarios). Los estrógenos no son inhibidores de CYP2D6, la principal enzima involucrada en la depuración de Clomipramina y, por lo tanto, no se espera interacción alguna. Sin embargo, en unos pocos casos con altas dosis de estrógenos (50 µg diarios) y el antidepresivo tricíclico imipramina, se registró un incremento de efectos colaterales y respuesta terapéutica; no es clara la relevancia de estos casos frente a Clomipramina y regímenes de bajas dosis de estrógenos. Se recomienda el monitoreo de la respuesta terapéutica a los antidepresivos tricíclicos ante regímenes de altas dosis de estrógenos (50 µg diarios) y pueden ser necesarios ajustes de dosis.

Antipsicóticos

La comedición con antipsicóticos (Ej: fenotiazinas) puede resultar en un incremento de los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos, un umbral convulsivo disminuido y crisis comiciales. La combinación con tioridazina puede producir arritmias cardíacas severas.

Metilfenidato

Metilfenidato puede incrementar las concentraciones de antidepresivos tricíclicos por inhibir potencialmente su metabolismo y puede ser necesaria una reducción en la dosis de antidepresivos tricíclicos.

Valproato

La coadministración del valproato con Clomipramina puede inhibir la forma CYP2C o las enzimas uridina difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT), provocando un aumento de las concentraciones séricas de Clomipramina y desmetilclomipramina.

Pomelo, jugo de pomelo o jugo de arándanos

La coadministración de ARI144 y pomelo, jugo de pomelo o jugo de arándanos puede elevar las concentraciones plasmáticas de Clomipramina.

Interacciones que disminuyen el efecto de ARI144

Rifampicina

Rifampicina (inductor de las formas CYP3A y CYP2C) puede disminuir las concentraciones de Clomipramina ya que la administración de los medicamentos inductores de las formas del citocromo P450, sobre todo CYP3A4 y CYP2C19, puede acelerar el metabolismo de ARI144 y reducir su eficacia.

Anticonvulsivantes

Los anticonvulsivantes (inductores de las formas CYP3A y CYP2C) p.ej. barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital y fenitoina, pueden disminuir las concentraciones de Clomipramina ya que la administración de los medicamentos inductores de las formas del citocromo P450, sobre todo CYP3A4 y CYP2C19, puede acelerar el metabolismo de ARI144 y reducir su eficacia.

Tabaquismo

Los inductores conocidos de CYP1A2 (p. ej: nicotina/componentes del humo del cigarrillo), disminuyen las concentraciones plasmáticas de las drogas tricíclicas. En fumadores de cigarrillos, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario disminuyeron 2 veces comparadas con los no fumadores (sin cambios en N. desmetilclomipramina).

Colestipol y colestiramina

La coadministración de resinas de intercambio iónico como colestiramina o colestipol puede reducir las concentraciones plasmáticas de Clomipramina. Se recomienda escalar la administración de Clomipramina y de las resinas de tal forma que el medicamento se administre al menos 2 horas antes, o bien, 4 a 6 horas después de las resinas.

Hipérico

La coadministración de ARI144 y de hipérico (Hierba de San Juan) durante el tratamiento puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Clomipramina.

Interacciones que afectan a otros medicamentos

Anticolinérgicos

Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de estos medicamentos (p.ej: fenotiazinas, antiparkinsonianos, antihistamínicos, atropina, biperideno) sobre los ojos, SNC, el intestino y la vejiga.

Agentes antiadrenérgicos

ARI144 puede reducir o suprimir los efectos antihipertensivos de guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina y alfa-metildopa. Por lo tanto, los pacientes que requieran una coadministración para la hipertensión, deberán recibir un antihipertensivo con un modo de acción diferente (ej., vasodilatadores o beta-bloqueantes).

Depresores del SNC

Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos del alcohol y otras sustancias depresoras centrales (ej: barbitúricos, benzodiazepinas o anestésicos generales).

Simpaticomiméticos

ARI144 puede potenciar los efectos cardiovasculares de la adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, y fenilefrina (p.ej: anestésicos locales).

Anticoagulantes

Algunos antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto anticoagulante de las drogas cumarínicas, tales como warfarina, y esto puede ser a través de la inhibición de su metabolismo (CYP2C9). No existe evidencia de la capacidad de Clomipramina de inhibir el metabolismo de los anticoagulantes, tales como warfarina; de todos modos, se recomienda un cuidadoso monitoreo de la protrombina plasmática para esta clase de drogas. Clomipramina es un inhibidor de la actividad de CYP2D6 (oxidación de esparteína) *in vitro* ($K_i=2,2 \mu\text{M}$) e *in vivo* y por lo tanto, puede ocasionar un incremento en las concentraciones de compuestos coadministrados que son primariamente depurados por CYP2D6 en metabolizadores extensos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No deberá utilizarse durante el embarazo.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de Clomipramina durante el embarazo, que indican un riesgo de lesiones fetales o de malformaciones congénitas. Clomipramina sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican el posible riesgo para el feto. Los recién nacidos cuyas madres habían tomado antidepresivos tricíclicos hasta el parto mostraron síntomas de abstinencia como disnea, letargo, cólico, irritabilidad, hipotensión o hipertensión y temblor/espasmos/convulsiones durante las primeras horas o días. Para evitar tales síntomas, ARI144 debe retirarse progresivamente, si es posible, por lo menos 7 semanas antes de la fecha estimada del parto.

Lactancia

Debido a que la sustancia activa se excreta en la leche materna, si la paciente se encuentra en período de lactancia, el médico evaluará en caso necesario suspender la lactancia.

Fertilidad

No se observaron efectos adversos en la función reproductiva de ratas tratadas con dosis orales de hasta 24 mg/Kg (lo cual incluye la fecundidad de machos y hembras).

No se detectaron efectos teratógenos en ratones, ratas y conejos tratados con dosis de hasta 100, 50 y 60 mg/Kg, respectivamente (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

No se han documentado interacciones entre el uso crónico de anticonceptivos orales (15 ó 30 μg de etinilestradiol al día) y Clomipramina (25 mg al día) (ver "Interacciones").

Efectos sobre la capacidad de conducir o manejar máquinas

ARI144 puede provocar visión borrosa, somnolencia y otros síntomas del sistema nervioso y psiquiátricos tales como somnolencia, déficit de atención, confusión, desorientación, agravamiento de la depresión, delirio, etc. (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En tal caso los pacientes no deben conducir vehículos, manejar máquinas o realizar cualquier actividad que exija un estado alerta. También se les debe advertir que las bebidas alcohólicas y otros medicamentos pueden potenciar estos efectos (ver "Interacciones").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de toxicidad

Las reacciones adversas suelen ser leves y transitorias y desaparecen sin interrumpir el tratamiento o reduciendo la dosis. No siempre muestran una correlación con las concentraciones plasmáticas o con la dosis del medicamento. En muchos casos resulta difícil distinguir ciertas reacciones adversas de los síntomas del trastorno depresivo como cansancio, trastornos del sueño, agitación, ansiedad, estreñimiento y boca seca. Si se presentan reacciones neurológicas o psiquiátricas intensas, debe suspenderse la administración de ARI 144.

Las reacciones adversas se han clasificado por orden de frecuencia de la siguiente manera: Muy Frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); Poco Frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); Raras ($\geq 1/10000, < 1/1000$); Muy Raras ($< 1/10000$), incluidos los informes aislados. Las reacciones adversas tabuladas a continuación se basan en los resultados de ensayos clínicos, así como en informes postcomercialización.

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: taquicardia sinusal, palpitaciones, hipotensión ortostática, cambios en el ECG clínicamente irrelevantes en pacientes con función cardíaca normal (por ej. cambios en T y ST).

Poco frecuentes: arritmias, aumento de la presión arterial.

Muy raras: trastornos de la conducción (por ej. ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo QT, cambios en el PQ, bloqueo de rama, Torsade de Pointes, particularmente en pacientes con hipokalemia).

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: tinnitus. Trastornos endócrinos *Muy raras:* Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIADH).

Trastornos oculares

Muy frecuentes: alteraciones de la acomodación, visión borrosa.

Frecuentes: midriasis.

Muy raras: glaucoma.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, sequedad de boca, constipación.

Frecuentes: vómitos, trastornos abdominales, diarrea. - 17- Novarti

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: fatiga.

Muy raras: edema (local o generalizado), alopecia, hiperpirexia.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: hepatitis con o sin ictericia.

Trastornos del sistema inmune

Muy raras: reacciones anafilácticas y anafilactoides incluyendo hipotensión.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: aumento de peso.

Frecuentes: elevación de las transaminasas.
Muy raras: alteraciones en el electroencefalograma.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: aumento del apetito.
Frecuentes: disminución del apetito.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: debilidad muscular.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, temblor, cefaleas, mioclonías, somnolencia.
Frecuentes: Disartria, parestesias, hipertonía muscular, disgeusia, alteraciones de la memoria, disminución de la concentración.
Poco frecuentes: convulsiones, ataxia.
Muy raras: síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: inquietud.
Frecuentes: estado de confusión, desorientación, alucinaciones (en especial en pacientes de edad avanzada y en pacientes con enfermedad de Parkinson), ansiedad, agitación, alteraciones del sueño, manía, hipomanía, agresividad, despersonalización, agravación del trastorno depresivo, insomnio, pesadillas, delirio.
Poco frecuentes: activación de síntomas psicóticos.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: trastornos de la micción.
Muy raras: retención urinaria.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Muy frecuentes: alteraciones de la libido y disfunción eréctil.
Frecuentes: galactorrea, agrandamiento mamario.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: bostezos.
Muy raras: alveolitis alérgica (neumonitis) con o sin eosinofilia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: hiperhidrosis.
Frecuentes: dermatitis alérgica (exantema, urticaria), fotosensibilidad, prurito.
Muy raras: purpura.

Trastornos vasculares

Frecuentes: sofocos.

Otras reacciones adversas notificadas espontáneamente durante el periodo de postcomercialización

Durante la farmacovigilancia se han notificado espontáneamente las siguientes reacciones adversas adicionales con las formas farmacéuticas orales o inyectables (IM o IV) de Clomipramina. Dado que es voluntaria la notificación de estas reacciones y que se basa en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible efectuar una estimación fiable de su frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso central

Frecuencia desconocida: síndrome serotoninérgico, síntomas extra piramidales (incluidas acatisia y discinesia tardía).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuencia desconocida: rabdomiólisis (en forma de complicación del síndrome maligno por neurolépticos).

Exploraciones complementarias

Frecuencia desconocida: hiperprolactinemia.

Síntomas de suspensión abrupta

Los siguientes síntomas pueden presentarse frecuentemente después de la suspensión o reducción abrupta de la dosis de Clomipramina : náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, cefalea, nerviosismo, y ansiedad (ver "PRECAUCIONES").

Fracturas

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

Población geriátrica

Los pacientes de edad avanzada son particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos o cardiovasculares. Su capacidad para metabolizar y eliminar los medicamentos puede ser menor, lo que aumenta el riesgo de alcanzar concentraciones plasmáticas elevadas con dosis terapéuticas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Información a profesionales y usuarios: 0800-222-7478

Sitio web: www.laboratorio-ariston.com.ar

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

SOBREDOSIFICACION

Los signos y síntomas de la sobredosis con Clomipramina por vía oral son similares a los de otros antidepresivos tricíclicos. Las principales complicaciones son las alteraciones cardíacas y neurológicas. En los niños la ingestión accidental de Clomipramina, independientemente de la dosis, deberá ser considerada como una situación grave y potencialmente fatal. Se han descrito casos inusuales de farmacobezoar, de gravedad variable e incluso mortales, en asociación con una sobredosis de la formulación de liberación sostenida de Clomipramina. El farmacobezoar puede ser radiopaco, lo cual facilita la confirmación radiológica (por rayos X o tomografía computarizada), pero no excluye el diagnóstico. La formación de un farmacobezoar puede producir una liberación y absorción lenta, pero continua, de clomipramina, y ello a su vez complicaciones por sobredosis, incluso la muerte, horas después de la ingestión de medicamento y del tratamiento inicial con lavado gástrico y carbón activado. Dado que el lavado gástrico puede ser ineficaz y aumentar aún más la concentración sistémica de fármaco, se debe considerar la posibilidad de eliminar físicamente el farmacobezoar mediante endoscopia o cirugía en determinados pacientes. La rareza de estos casos hace que no se disponga de suficientes datos clínicos sobre el tratamiento óptimo, que debe tener en cuenta el tamaño y el emplazamiento del farmacobezoar, los síntomas y la situación del paciente y las concentraciones de fármaco.

Signos y síntomas

Los síntomas aparecen generalmente dentro de las cuatro horas de ingestión del producto y alcanzan su máxima gravedad después de las 24 horas. El paciente puede estar en riesgo durante 4 a 6 días debido al enlentecimiento de la absorción (efecto anticolinérgico), prolongada vida media, y circulación enterohepática de la droga.

Se pueden presentar los siguientes signos y síntomas:

Sistema nervioso central: somnolencia, estupor, coma, ataxia, desasosiego, agitación, reflejos vivos, rigidez muscular y movimientos coreoatetoides, convulsiones. Además, pueden observarse síntomas consistentes con Síndrome Serotoninérgico (ej: hiperpirexia, mioclonías, delirio y coma).

Sistema cardiovascular: hipotensión, taquicardia, arritmias, prolongación del QTc y arritmias incluyendo torsades de pointes, alteraciones de la conducción, shock, insuficiencia cardíaca; en casos muy raros, paro cardíaco.

Pueden producirse, además, sequedad de mucosas, piel seca y enrojecida, depresión respiratoria, cianosis, vómitos, fiebre, midriasis, sudoración y oliguria o anuria.

Tratamiento

No existe un antídoto específico; el tratamiento es esencialmente sintomático y de sostén. Cualquier paciente en que se sospeche una sobredosis de Clomipramina, especialmente niños, deberá ser hospitalizado y mantenido bajo estricta vigilancia durante por lo menos 72 horas. Si el paciente está consciente, tan pronto como sea posible se realizará un lavado gástrico ó se inducirá el vómito. Si el paciente está inconsciente, se asegurará la vía aérea con un tubo endotraqueal con balón antes de iniciar el lavado, y no se inducirá el vómito. Se recomienda tomar estas medidas hasta 12 horas o incluso más después de la sobredosis, debido a que los efectos anticolinérgicos del fármaco pueden retrasar el vaciado gástrico. La administración de carbón activado puede ayudar a reducir la absorción del fármaco. No se recomienda la utilización de fisostigmina en casos de sobredosificación con Clomipramina debido a informes sobre su posible producción de bradicardia severa, asistolia y crisis convulsivas. La hemodiálisis, diuresis forzada o diálisis peritoneal son inefectivas debido a las bajas concentraciones plasmáticas de clomipramina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 1 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 14658-7777; Hospital Fernández (011) 4801-7767/808-2655.

PRESENTACIONES

ARI144: envases conteniendo 20, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos ranurados dividosis de liberación prolongada los dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15 ° C y 30°C, dentro de su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/...../.....



DIAZ DE LIAÑO María Cristina
CUIL 27064187215



QUIMICA ARISTON S.A.I.C.I.F.
CUIT 30501257954
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Página 1 de 1

ARI 144
CLOMIPRAMINA
Comprimidos Ranurados Dividosis de Liberación Prolongada
-ENVASE PRIMARIO-

Texto del Envase primario

ARI 144
CLOMIPRAMINA 75 MG
Comprimidos Ranurados Dividosis de Liberación Prolongada
Química Ariston S.A.I.C.
Lote N°
Vencimiento:



DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina
CUIL 27064187215



QUIMICA ARISTON S.A.I.C.I.F.
CUIT 30501257954
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 1 de 1

Proyecto de rótulos

**ARI 144
CLOMIPRAMINA 75 mg**

Comprimidos ranurados dividosis de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada. Psicotrópico lista IV

Industria Argentina

Contenido: 20 comprimidos ranurados dividosis de liberación prolongada

Composición:

Cada comprimidos ranurados dividosis de liberación prolongada contiene:

Clomipramina clorhidrato..... 75,00 mg

Excipientes

Fosfato bicálcico 247,00 mg; Copolímero de etil acrilato y etil metacrilato (Dispersión al 30 %) 21,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,50 mg; Estearato de Calcio 3,50 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E5 6,11 mg; Polilitenglicol 400 0,84 mg; Dióxido de Titanio 3,23 mg; Colorante amarillo ocazo, laca de aluminio (CI 15985:1) 0,315 mg.

Vencimiento:

Nº de Lote:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15 ° C y 30°C, dentro de su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón, Pcia. de Buenos Aires.

El mismo rótulo se repite para los envases conteniendo 30 , 60, 500 y 1000 comprimidos ranurados dividosis de liberación prolongada, estas dos últimas presentaciones de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.



DIAZ DE LIAÑO María Cristina
CUIL 27064187215



QUIMICA ARISTON S.A.I.C.I.F.
CUIT 30501257954
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



1 de diciembre de 2017

DISPOSICIÓN N° 12243

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58522

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000085-16-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO 75 mg - COMPRIMIDO RANURADO DIVIDOSIS DE LIBERACION
PROLONGADA

649168

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 30 DE NOVIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 12243

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58522

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

N° de Legajo de la empresa: 6283

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ARI 144

Nombre Genérico (IFA/s): CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO

Concentración: 75 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RANURADO DIVIDOSIS DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO 75 mg

Excipiente (s)

FOSFATO BICALCICO 247 mg NÚCLEO 1
COPOLIMERO DE ETIL ACRILATO Y ETIL METACRILATO (DISPERSION AL 30 %) 21 mg
NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE CALCIO 3,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 6,11 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 0,84 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,23 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO OCASO, LACA DE ALUMINIO (CI 15985:1) 0,315 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE DE 20 COMP. CONTENIENDO 2 BLISTER DE 10 COMP.

ESTUCHE DE 30 COMP. CONTENIENDO 3 BLISTER DE 10 COMP.

ESTUCHE DE 60 COMP. CONTENIENDO 6 BLISTER DE 10 COMP.

ESTUCHE DE 500 COMP. UEH CONTENIENDO 50 BLISTER DE 10 COMP.

ESTUCHE DE 1000 COMP. UEH CONTENIENDO 100 BLISTER DE 10 COMP.

Presentaciones: 20, 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: NO CORESPONDE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Código ATC: N06AA04

Acción terapéutica: ANTIDEPRESIVO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Adultos • Tratamiento del Trastorno Depresivo (DSM IV). • Tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo (DSM IV). • Tratamiento de Fobias y del Trastorno de Angustia con o sin Agarofobia (DSM IV). • Cataplejía Asociada a la Narcolepsia. • Estados Dolorosos Crónicos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

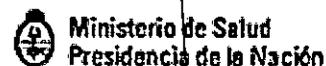
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000085-16-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA