



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

DISPOSICIÓN N° 0147

BUENOS AIRES, 07 ENE 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019954-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER CONSUMER CARE.AG. representada en la Argentina por BAYER S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto REDOXON A / VITAMINA C – VITAMINA A forma farmacéutica y concentración: Granulado Hidrosoluble, VITAMINA A 3333UI y VITAMINA C 2g autorizado por el Certificado N° 33.503.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

5. Que a fojas 44 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 0147

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 17, 25 y 33 y de los proyectos de prospectos de fojas 10 a 16, 18 a 24 y 26 a 32 para la Especialidad Medicinal denominada REDOXON A / VITAMINA C – VITAMINA A propiedad de la firma BAYER S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.503 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

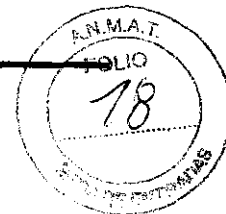
Expediente N° 1-0047-0000-019954-10-8

DISPOSICION N° **0147**

99

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0147



REDOXON® A
Vitamina C – Vitamina A
Granulado hidrosoluble

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Granulado hidrosoluble: Cada dosis (10g) contiene: vitamina A 3333UI (vitamina A palmitato), vitamina C (ácido ascórbico) 2 g, PVP K 90 29 mg, ciclamato de sodio 68 mg, riboflavina 0.25 mg, glucosa anhidra 291.25 mg, ácido cítrico anhidro 48.50 mg, esencia de pomelo 64.75 mg, esencia de naranja 14.50 mg, dióxido de titanio 2.50 mg, goma arábica 47.50 mg, azúcar c.s.p. 10 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

REDOXON® A aporta vitaminas A y C, ayuda a proteger los epitelios y estimular las defensas del organismo.

INDICACIONES

- Para la prevención y tratamiento de deficiencias vitamínicas de las vitaminas A y C.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA**Propiedades farmacodinámicas:**

La **vitamina C** (ácido ascórbico) es una importante vitamina hidrosoluble que posee capacidad antioxidante. Debido a que el almacenamiento de la vitamina C en los seres humanos es baja, es esencial un consumo regular suficiente del mismo.

La vitamina C y su metabolito, el ácido dehidroascórbico, constituyen un sistema redox reversible involucrado en muchas reacciones enzimáticas y son la base para el espectro de acción de la vitamina C. La vitamina C es cofactor en una serie de reacciones de hidroxilación y amidación que transfieren electrones a enzimas que proveen equivalentes de reducción.

La importancia de la vitamina C en el cuerpo humano es sobre todo evidente durante la carencia de la vitamina C que se manifiesta clínicamente en el escorbuto. La vitamina C desempeña un papel clave en la producción de hidroxiprolina, que a su vez es esencial para la formación del colágeno activo. Los síntomas que se observan en el escorbuto, como resultado de un déficit en la formación de colágeno, son el retraso en la cicatrización de heridas, los trastornos en el crecimiento óseo, la fragilidad vascular y los trastornos de la formación de la dentina.

Además, las concentraciones de vitamina C en el plasma y en los leucocitos disminuyen rápidamente durante las infecciones y el estrés. La vitamina C es necesaria en las respuestas inmunes mediadas por células como leucocitos y macrófagos, y la movilidad de los neutrófilos, la fagocitosis, la actividad antimicrobiana, la síntesis de interferón, las reacciones alérgicas y para la síntesis de colágeno y la cicatrización de heridas en la cuál el colágeno constituye una importante barrera física de la piel ante infecciones y de los revestimientos de todos los orificios del cuerpo. La vitamina C contribuye a mantener la integridad redox de las células, lo que las protege contra las especies reactivas de oxígeno generadas durante el proceso respiratorio y durante la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, la vitamina C ayuda a estimular sistema inmunológico.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

La vitamina A es esencial para la síntesis de la rodopsina de la retina. Además, desempeña un papel clave en la regulación de los procesos implicados en la diferenciación y proliferación celular, en particular para el funcionamiento normal del tejido epitelial y la mucosa. La vitamina A dada como coadyuvante en el tratamiento de los signos clínicos asociados con alteraciones morfológicas y funcionales de las estructuras epiteliales (por ejemplo, la piel, las mucosas, los órganos visuales, del oído interno, etc.) La deficiencia de vitamina A da lugar a la aparición de diversos grados de xeroftalmia, que van desde la pérdida de visión nocturna hasta fotofobia o ceguera. Las deficiencias de vitamina A pueden ser también causa de deterioro del gusto, del olfato y del oído y de la disminución de la resistencia a las infecciones.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: El ácido ascórbico se absorbe fundamentalmente en los segmentos superiores del intestino delgado por transporte activo dependiente de los iones de sodio. En concentraciones elevadas la absorción se efectúa por difusión pasiva. Con la ingestión de 1 a 12 g, el porcentaje desciende de un 50 a un 15% aproximadamente, sin embargo, la cantidad absoluta de sustancia absorbida sigue incrementándose.

Distribución: Aproximadamente un 24% del ácido ascórbico se fija a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones séricas ascienden normalmente a 10mg/l (60µmol/l). Las concentraciones inferiores a 6mg/l (35µmol/l) y 4mg/l (20µmol/l) son indicadores de un aporte deficiente o insuficiente, respectivamente. En el escorbuto manifestado clínicamente, las concentraciones séricas son inferiores a 2mg/l (10µmol/l).

Metabolismo: El ácido ascórbico es metabolizado parcialmente, vía ácido dehidroascórbico a ácido oxálico y otros productos. Cuando su aporte es muy elevado, se elimina por la orina y las heces en forma inalterada. En la orina se identifica también otro metabolito, el ascorbato 2-sulfato.

Eliminación: Las reservas fisiológicas del organismo son de aproximadamente 1.500mg.

La vida media de eliminación del ácido ascórbico depende de la vía de administración, de la cantidad ingerida y de la velocidad de absorción. Después de una dosis oral de 1 gramo de vitamina C, la vida media es de alrededor de 13 horas. Con dosis de 1-3 g de vitamina C por día la eliminación es esencialmente renal. Con dosis superiores a 3g se eliminan con las heces cantidades cada vez mayores de la sustancia inalterada.

Absorción: La vitamina A (retinol) ingerida el 10 - 30% no se absorbe y se excreta dentro de 1-2 días por las heces. El sitio de almacenamiento principal del retinol, con el 50 a 80% del total de vitamina A corporal, se encuentra en el hígado. El retinol absorbido se metaboliza y se convierte en metabolitos hormonales activos.

Metabolismo: El metabolismo de la vitamina A consiste en oxidación, esterificación, re-esterificación, isomerización y en procesos de conjugación. El retinol es oxidado en el citoplasma de células a retinal y ácido retinoico-trans, en ácido 13-cis-retinoico, y sus metabolitos 4-oxo.

Eliminación: Metabolitos polares y glucurónidos de ácido retinoico, retinol y se excretan en la orina y en las heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 sobre de granulado hidrosoluble por día. Disolver el contenido del sobre en agua.

Niños menores de 12 años: Contraindicado.

Duración del tratamiento: deberá indicarse por el médico pero no debe superar los 28 días.



CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes del producto.
- Los pacientes con litiasis de oxalato o oxaluria no deben tomar el producto.
- Los pacientes que sufren de insuficiencia renal severa o falla renal no deben tomar el producto.
Para los pacientes que toman grandes suplementos de vitamina C, la falta del mecanismo normal de aclaramiento renal puede dar lugar a niveles plasmáticos muy altos que podría resultar en la formación de cristales y / o cálculos renales o puede conducir a una insuficiencia renal.
- Hipervitaminosis A.
- Niños menores de 12 años de edad.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La **vitamina C** (ácido ascórbico) no debe tomarse en dosis más altas o durante más tiempo de lo recomendado ya que una sobredosis puede provocar depósitos de oxalato de calcio y necrosis tubular aguda y / o insuficiencia renal.

Los pacientes que sufren de insuficiencia renal deben consultar al médico antes de la ingesta de grandes dosis de ácido ascórbico

Los pacientes que sufren una predisposición a la litiasis renal de oxalato de calcio o nefrolitiasis recurrente deben reducir la ingesta de ácido ascórbico de 100 a 200mg/día.

Los pacientes que sufren de deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa no deben tomar una dosis mayor que la recomendada.

Los pacientes que reciben otras vitaminas individuales o preparados multivitamínicos, cualquier otro medicamento o aquellos pacientes bajo tratamiento médico deben informar a un profesional de la salud antes de tomar este producto.

Las dosis altas de vitamina C puede interferir con estudios de laboratorio. Debe consultarse al médico cuando se tome este producto y se tiene previsto realizar estudios de laboratorio.

Las mujeres en edad fértil que reciben un tratamiento con vitamina A. (Ver sección: "Empleo durante el embarazo, parto y lactancia")

La cirrosis, los cambios del flujo sanguíneo hepático, la fibrosis hepática y la hepatotoxicidad han sido asociados con tratamientos prolongados de vitamina A. Los pacientes con enfermedad hepática preexistente, tienen un riesgo mayor de desarrollar o empeorar una patología hepática debido a la reducción de la capacidad para producir la proteína fijadora de retinol.

Los pacientes que reciben dosis altas de vitamina A (> 2.500 UI / kg de peso corporal / día) continuamente durante un período prolongado deben ser controlados para detectar signos de hipervitaminosis A.

No deberá ser superada una dosis diaria de 5.000 UI / kg de vitamina A.

Debe ser evaluado el consumo concomitante de vitamina A, isotretinoína, etretinato y de beta-carotenos de alimentos, suplementos dietarios y otros medicamentos antes de prescribir el tratamiento con vitamina A. La osteoporosis y la osteosclerosis se han asociado con altas dosis de vitamina A.

Redoxon A granulado hidrosoluble: Pacientes con trastornos hereditarios raros, intolerancia a la fructosa o galactosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia sucrasa-isomaltasa no deberían tomar esta presentación.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
AUTORIZADA

INTERACCIONES

Vitamina C:

Deferoxamina: El uso concomitante con vitamina C puede aumentar la toxicidad del hierro tisular, especialmente en el corazón, provocando una descompensación cardíaca.

Ciclosporina: Datos limitados sugieren que la vitamina C puede reducir los niveles de ciclosporina sanguínea.

Vitamina A:

Retinoides: El uso concomitante con otros suplementos y/o medicamentos que contienen retinoides debe ser evitado.

Tetraciclina: El uso concomitante con tetraciclinas debe ser evitado.

Interacciones c/pruebas de laboratorio.

En pacientes diabéticos, dosis altas de vitamina C (ácido ascórbico) pueden interferir con los estudios de glucosa urinaria, aunque no tiene ningún efecto sobre los niveles de azúcar en la sangre. La administración de vitamina C, por lo tanto, debe suspenderse varios días previos al estudio.

La vitamina C interfiere con los estudios de paracetamol (acetaminofeno) en orina (azul indofenol) obteniéndose falsos negativos. La vitamina C puede dar lugar a falsos negativos (test de guayacol). El ácido ascórbico debe ser interrumpido si se sospecha una interferencia.

Dosis altas (más de 2 g / día) de vitamina C puede interferir con estudios de creatinina (concentración plasmática y urinaria).

Empleo durante el embarazo, parto y lactancia

La vitamina C es generalmente considerada segura durante el embarazo y la lactancia cuando se administra la dosis recomendada. Dado que no hay suficientes estudios controlados en humanos para evaluar el riesgo del tratamiento con ácido ascórbico durante el embarazo o la lactancia este producto debería ser administrado durante el embarazo o la lactancia sólo cuando sea recomendado por el médico.

Durante el embarazo, la ingesta de vitamina A de hasta 10.000 UI / día ha demostrado ser segura. Sin embargo, dosis superiores a 15.000 UI / día han sido asociadas con malformaciones en humanos. Por lo tanto, dosis mayores a 10.000 UI por día de vitamina A debe evitarse durante el embarazo sobre todo durante el primer trimestre. La vitamina A no debe administrarse junto con otros medicamentos que contengan vitamina A, los isómeros sintéticos isotretinoina y el etretinato, o beta-caroteno, ya que grandes dosis de estos últimos compuestos mencionados son considerados dañinos para el feto.

En las mujeres en edad fértil durante el tratamiento con vitamina A deberá garantizarse que:

- La paciente no está embarazada en el momento de iniciar el tratamiento (prueba de embarazo negativa).
- La paciente entiende el riesgo teratogénico.
- La paciente se compromete a utilizar un método anticonceptivo eficaz sin ningún tipo de interrupción durante la prescripción y la fase de tratamiento y al menos un mes después del final del tratamiento.

No hay suficiente información sobre la excreción de la vitamina A en la leche materna humana o animal.

Un riesgo para el lactante no puede excluirse. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia o de

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
MODERADA

continuar o interrumpir el tratamiento con retinol debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de retinol a la mujer.



Empleo en pediatría.

No indicado para niños menores de 12 años. (Ver sección: "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "CONTRAINDICACIONES")

Empleo en ancianos

Ver sección: "REACCIONES ADVERSAS".

Empleo en enfermos hepáticos y renales

Ver sección: "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "CONTRAINDICACIONES".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede causar disturbios de la visión. Si el paciente es afectado, no debe conducir vehículos ni manejar maquinaria pesada.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas enumeradas se basan en informes espontáneos, por lo que una organización de acuerdo con las categorías CIOMS III de frecuencia no es posible.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos, dolor gastrointestinal y malestar estomacal.

Trastornos del sistema inmune: Reacción alérgica, reacción anafiláctica, shock anafiláctico.

Reacciones raras de hipersensibilidad con las respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorios son el síndrome de asma alérgica, reacciones leves a moderados que podrían afectar la piel, vías respiratorias, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular, incluyendo síntomas como erupción cutánea, urticaria, edema y angioedema alérgico, prurito, distress cardiorespiratorio, y muy rara vez, reacciones graves, incluyendo el shock anafiláctico.

Trastornos de la visión: Trastornos visuales.

Trastornos hepáticos: Ictericia, hepatomegalia, esteatosis hepática, cirrosis, fibrosis hepática y hepatotoxicidad se han asociado con la administración de vitamina A a largo plazo. (ver sección: "ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES")

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hipercalcemia, trastornos del metabolismo lipídico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor óseo y osteoporosis; un alto consumo de vitamina A ha sido asociado con un aumento de osteoporosis y el riesgo de fractura de cadera.

Trastornos del sistema nervioso: Dolor de cabeza. Inicio brusco de dolor de cabeza puede ser un síntoma de un pseudotumor cerebral. (ver sección: "SOBREDOSIFICACIÓN")

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, urticaria, erupciones, piel seca, dermatitis exfoliativa, alopecia, dermatitis, eczema, eritema, decoloración de la piel, textura anormal del cabello, hipotricosis, sequedad de las mucosas, fragilidad de la piel y queilitis han sido asociados con el uso crónico de vitamina A. Los cambios cutáneos son frecuentes entre los primeros signos de una hipervitaminosis A.

Pruebas de laboratorio: Pruebas de función hepática anormal, elevación de transaminasas (aspartato aminotransferasa), y aumento de triglicéridos en la sangre.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
S.A. DE C.V.

BAYER S.A.
RICARDO CUTIERRA 3022 PRINCIPAL MUNRO
VERÓNICA CARRILLO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTOR
MATRÍCULA PROFESIONAL 13:119

SOBREDOSIFICACIÓN



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

Tratamiento orientativo en caso de sobredosificación:

Vitamina C

No hay evidencia de que la vitamina C pueda provocar una sobredosis cuando se usa a las dosis recomendadas. La mayoría, si no toda la información relacionada a las sobredosis, se encuentran asociadas con el consumo concomitante de dosis únicas y altas de medicación y / o de preparados multivitamínicos. Se reportan en la literatura casos aislados de sobredosis aguda y crónica que pueden provocar hemólisis oxidativa en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, coagulación intravascular diseminada, y niveles significativamente elevados en suero y en orina de oxalato. Niveles elevados de concentración de oxalato han llevado a depósitos de oxalato de calcio en pacientes en diálisis. Además, hay varios informes que señalan que dosis grandes de vitamina C, tanto por vía oral como intravenosa pueden provocar depósitos de oxalato de calcio, cristaluria de oxalato de calcio en pacientes que tienen una predisposición aumentada para la agregación de cristales, nefropatía túbulo intersticial, e insuficiencia renal aguda como resultado de cristales de oxalato de calcio.

Vitamina A

Hipervitaminosis A aguda: La toxicidad aguda con vitamina A puede ocurrir por ingestión de muy altas dosis de retinol. Factores que influyen en las reacciones tóxicas agudas de retinol son la edad, el estado de nutrición, el tipo de preparado de retinol y la vía de administración. Sin embargo, el riesgo puede aumentar en presencia de una enfermedad renal o hepática, un bajo peso corporal, malnutrición proteica, hiperlipoproteinemia, consumo de alcohol o deficiencia de la vitamina C. La toxicidad aguda de retinol se caracteriza por dolor de cabeza intenso, mareos, hepatomegalia, vómitos, irritabilidad, somnolencia y edema de papila. Una descamación generalizada de la piel puede ocurrir después de 24 horas. Las reacciones cutáneas asociadas con la toxicidad del retinol incluyen queratitis, dermatitis facial, dermatitis exfoliativa, sequedad de las mucosas, textura anormal del cabello, adelgazamiento del cabello, alopecia areata, alopecia total del cuerpo, erupción cutánea, prurito y fragilidad de la piel. Otros síntomas de una dosis masiva son: síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos), y pseudotumor cerebral (aumento de la presión intracraneal con los siguientes síntomas: dolor de cabeza, mareos, pesadez, edema de papila, y en los bebés, un abombamiento transitorio de la fontanela), seguido a los pocos días por una descamación generalizada de la piel. En general, los signos y síntomas de toxicidad por vitamina A se resuelven rápidamente una vez que el consumo ha cesado.

Hipervitaminosis A crónica: La ingesta crónica de vitamina A en dosis 10 a 20 veces la cantidad diaria recomendada puede dar lugar a hipervitaminosis A. La dosis tóxica real depende de la edad, las unidades de dosificación y duración de la administración. Para los adultos la ingesta crónica de más de

BAYER S.A.
VALENTIN WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

30 mg de retinol por día conduce a menudo a la hipervitaminosis A; sin embargo, los síntomas leves pueden aparecer en dosis crónicas dietéticas tan bajas como 10 mg al día. La toxicidad puede ocurrir en infantes con dosis más bajas de retinol. Los síntomas de intoxicación crónica con vitamina A son diversos y variados e incluyen dolor de cabeza, náuseas y vómitos debido al aumento de la presión intracraneal, dolor de huesos, signos y síntomas mucocutáneos, hepatomegalia, hipercalcemia y alteraciones hematológicas. Puede ocurrir asimismo piel seca y prurito, dermatitis eritematosa, fisuras en los labios, anorexia, edema, hemorragia, irritabilidad y fatiga. Otros síntomas incluyen sudores nocturnos, malestar abdominal, retardo del crecimiento, cierre prematuro de las epífisis, vértigo, alopecia, descamación de la piel, aumento de la pigmentación, inflamación de la lengua, los labios y las encías. Hay reacciones hepatotóxicas en aproximadamente la mitad de los casos de hipervitaminosis A crónica. Además de los signos clínicos tales como hepatoesplenomegalia, nevus araña, leuconiquia, eritrosis palmar y la ictericia, las transaminasas hepáticas (aspartato y alanina aminotransferasas) se encuentran elevadas. La elevación de la fosfatasa alcalina puede ser muy alta y puede haber colestasis con hiperbilirrubinemia. Puede haber síndrome de hipertensión portal reversible con ascitis. Características histopatológicas incluyen a hipertrofia e hiperplasia de las células estrelladas (Ito) con acumulaciones de lipocitos perisinusoidales asociados a la fibrosis.

Se ha informado de atrofia de hepatocitos y cirrosis. Otros hallazgos pueden incluir hepatitis y esteatosis. El riesgo puede aumentar con enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal, malnutrición proteica, hiperlipoproteinemia, consumo de alcohol o deficiencia de la vitamina C. El único hallazgo de laboratorio es la elevación del nivel de retinol en el suero, principalmente en forma de ésteres de retinol. La concentración de proteína transportadora de retinol (RBP) es normal, y el exceso de retinol circula en asociación con lipoproteínas. En general, los signos y síntomas de toxicidad por vitamina A se resuelven rápidamente una vez finalizado el consumo. El pronóstico suele ser favorable en pacientes con insuficiencia hepática y hepatomegalia. Sin embargo, el síndrome puede persistir una vez que la ascitis y la hipertensión portal se ha establecido.

PRESENTACIÓN

Granulado hidrosoluble: Envases con 12 y 24 sobres de granulado hidrosoluble.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Granulado hidrosoluble: Conservar a temperatura inferior a 30°C y proteger de la humedad.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo Licencia de Bayer AG, Alemania.

Fabricado en calle 8 entre 3 y 5 y Calle 3 y Del canal, Parque Industrial Pilar por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) - Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

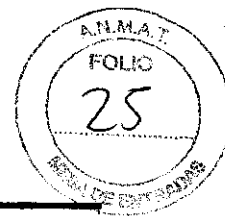
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33.503.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119



PROYECTO DE RÓTULO

REDOXON® A
Vitamina C – Vitamina A

Granulado hidrosoluble

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido:

12/ 24 sobres.

Fórmula: Cada dosis (10g) contiene: vitamina A 3333UI (vitamina A palmitato), vitamina C (ácido ascórbico) 2 g, PVP K 90, ciclamato de sodio, riboflavina, glucosa anhidra, ácido cítrico anhidro, esencia de pomelo, esencia de naranja, dióxido de titanio, goma arábica, azúcar.

USO DEL MEDICAMENTO LEA DETENIDAMENTE EL PROSPECTO ADJUNTO.

Advertencias y Precauciones.

Ver prospecto adjunto

Ante cualquier duda consulte con su médico y/o a su farmacéutico.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Granulado hidrosoluble: Conservar a temperatura inferior a 30°C y proteger de la humedad.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo Licencia de Bayer AG, Alemania.

Fabricado en calle 8 entre 3 y 5 y Calle 3 y Del canal, Parque Industrial Pilar por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) - Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33.503.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO CUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

0148

DUPLICADO



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

ANAFRANIL®

CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO

Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico Lista IV

Industria Austríaca

FORMULA

Cada ampolla de 2 mL contiene:

Clorhidrato de clomipramina25,00 mg

Excipientes: glicerina, agua destilada c.s.p. 2,00 mL

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo.

INDICACIONES

- Tratamiento del trastorno depresivo (DSM IV).
- Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (DSM IV).
- Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV).
- Cataplejía asociada a la narcolepsia.
- Estados dolorosos crónicos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Antidepresivo tricíclico, inhibidor de la recaptación de serotonina (preferencial) y noradrenalina (inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas).
Código ATC: NO6A A04

Farmacocinética

Absorción:

Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en la segunda semana de tratamiento luego de inyecciones repetidas por vía intramuscular o endovenosa de 50-150 mg de Anafranil® diarios. Las mismas oscilan entre <15 a 447 ng/mL para la clomipramina y <15 a 669 ng/mL para la N-desmetilclomipramina, que también es farmacológicamente activa.

Distribución:

El 97,6% de la clomipramina se liga a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de 12 a 17 L/Kg de peso corporal. La concentración en LCR es un 2% de la concentración plasmática. La clomipramina pasa a la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas.

Metabolismo:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

La ruta más importante de la biotransformación de la clomipramina es la demetilación al metabolito activo N-desmetilclomipramina. La N-desmetilclomipramina puede ser formada por varias enzimas P450, primero CYP3A4, CYP2C19, y CYP1A2. La clomipramina y N-desmetilclomipramina son hidroxiladas a 8-hidroxi-clomipramina o a 8-hidroxi-N-desmetilclomipramina. Se conoce poco acerca de la actividad de los metabolitos 8-hidroxi *in vivo*. La 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:

Después de la administración i.m. e i.v., la clomipramina es eliminada del plasma con una vida media de 25 hs (rango: 20-40 hs) y 18 hs, respectivamente. 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.

Características en pacientes:

En pacientes de edad avanzada, debido a la menor depuración metabólica, las concentraciones plasmáticas de clomipramina obtenidas con una dosis dada son mayores que en pacientes jóvenes. No se han determinado los efectos de la insuficiencia hepática y renal en la farmacocinética de la clomipramina.

POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Adultos

Si el paciente tuviera hipokalemia ésta debería ser tratada antes de iniciar tratamiento con Anafranil®.

La dosis y el modo de administración deben ser adaptadas al cuadro clínico de cada paciente. Se procurará alcanzar el efecto óptimo con la dosis más baja posible, para ir incrementándola con cuidado, especialmente en pacientes de edad avanzada o adolescentes quienes en general muestran una respuesta más marcada al Anafranil®.

Como precaución contra una posible prolongación del intervalo QT y toxicidad serotoninérgica, se aconseja usar las dosis recomendadas de Anafranil®, y cualquier incremento de dosis debe ser monitoreado si está siendo co-administrado con alguna medicación que prolongue el intervalo QT o algún agente serotoninérgico (ver "PRECAUCIONES", "ADVERTENCIAS" e "Interacciones").

Inyección intramuscular: comenzar con 25 a 50 mg (1 a 2 ampollas de 25 mg), luego aumentar la dosis agregando 1 ampolla por día hasta alcanzar los 100 a 150 mg diarios (4 a 6 ampollas por día). Una vez lograda una mejoría, reducir gradualmente el número de inyecciones al mismo tiempo que se pasa al tratamiento por vía oral (dosis de mantenimiento).



Infusión intravenosa: Iniciar con 50 a 75 mg (2 a 3 ampollas) 1 vez al día, diluidas y bien mezcladas en 250-500 mL de solución salina isotónica o solución glucosada. La infusión durará entre 1½ y 3 horas.

Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados por la posibilidad de que presenten efectos adversos durante el transcurso de la infusión. Se controlará especialmente la presión arterial ya que puede producirse hipotensión postural.

Después de alcanzada una evidente mejoría, generalmente en la primera semana, el tratamiento en infusión debe continuarse por 3 a 5 días más. La medicación debe ser continuada por vía oral, 2 grageas de 25 mg son generalmente equivalentes a 1 ampolla de 25 mg. El pasaje gradual del tratamiento con infusión a la terapéutica oral de mantenimiento puede efectuarse con inyecciones intramusculares.

Niños y adolescentes

No se recomienda la utilización de ampollas en los niños y adolescentes.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Shock anafiláctico

Se han señalado casos aislados de shock anafiláctico. Se requiere precaución al administrar Anafranil® por vía intravenosa.

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, tanto adultos como pediátricos, 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 niños, adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años de edad con trastornos depresivos y otros cuadros psiquiátricos.

Todos los pacientes que estén siendo tratados con Anafranil® 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" "REACCIONES ADVERSAS").

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

A diferencia de otros antidepresivos tricíclicos, se han informado pocas muertes asociadas a sobredosis por Anafranil®.

PRECAUCIONES

Otros efectos psiquiátricos

Muchos pacientes con trastornos de pánico experimentan un aumento de la ansiedad al iniciar el tratamiento con Anafranil® (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.

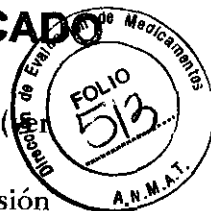
En pacientes con trastornos afectivos cíclicos tratados con antidepresivos tricíclicos también se han informado episodios hipomaniacos o maniacos durante la fase depresiva. En estos casos puede ser necesario reducir la dosificación de Anafranil® o suspender el medicamento y administrar un agente antipsicótico. Después de superar estos episodios se podrá reiniciar la terapia a bajas dosis con Anafranil®, de ser necesario.

En los individuos predispuestos y en pacientes de edad avanzada, 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

Anafranil® 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, al igual que en los pacientes de edad avanzada, 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 supraterapéuticas 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 (IRSNaS). 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 Anafranil® ("POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" e "Interacciones").

Antes de iniciar el tratamiento con Anafranil® es aconsejable controlar la presión arterial, porque los individuos con hipotensión postural o con labilidad circulatoria pueden experimentar un descenso tensional.

Síndrome serotoninérgico

Como precaución contra una posible toxicidad serotoninérgica, se aconseja usar las dosis recomendadas de Anafranil®. El Síndrome Serotoninérgico, con síntomas como hiperpirexia, mioclonías, agitación, crisis comiciales, delirio y coma, puede ocurrir cuando la clomipramina es co-administrada con agentes serotoninérgicos tales como IRSSs, IRSNas, antidepresivos tricíclicos o litio (ver "POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" e "Interacciones"). Se recomienda un período de lavado de dos o tres semanas antes y después del tratamiento con fluoxetina.

Convulsiones

Se sabe que los antidepresivos tricíclicos descienden el umbral convulsivo; por ende, Anafranil® se deberá utilizar con extrema precaución 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, Anafranil® debe ser coadministrado con terapia electroconvulsivante sólo bajo una cuidadosa supervisión.

Efectos anticolinérgicos

Debido a sus propiedades anticolinérgicas, Anafranil® debe usarse con cuidado y evaluar los riesgos y beneficios en pacientes con antecedentes de hipertensión ocular, glaucoma de ángulo estrecho, o retención urinaria (por 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 en pacientes con enfermedad hepática severa y tumores de la médula adrenal (por ej. feocromocitoma, neuroblastoma), en quienes puede provocar 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 se recomienda el control periódico de los niveles de enzimas hepáticas.

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.



Se ha informado sobre un aumento de la incidencia de caries dentales durante tratamiento a largo plazo con antidepresivos tricíclicos.

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 cambios en los recuentos de la serie blanca al utilizarse Anafranil® han sido informados en forma aislada, 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 Anafranil® (ver "INTERACCIONES").

Suspensión del tratamiento

Se deberá evitar la suspensión o reducción abrupta de la dosis de Anafranil® 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

Inhibidores de la MAO (no selectivos y selectivos de la MAO-B, como deprenilo): No administrar Anafranil® 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). La misma precaución debe ser tomada si se ha de administrar un IMAO después de un tratamiento previo con Anafranil®. En ambos casos, tanto la medicación con Anafranil® como con IMAO deben ser iniciadas con dosis pequeñas y aumentadas gradualmente controlando la respuesta (ver "CONTRAINDICACIONES").

Existe evidencia que sugiere que Anafranil® puede ser administrado desde las 24 horas después de suspender la medicación con un IMAO-A reversible como la moclobemida. En forma inversa, si se ha de utilizar un IMAO-A después de haber administrado Anafranil® se deberá esperar dos semanas desde la suspensión del mismo.

Bloqueantes adrenérgicos: Debido a que Anafranil® puede reducir o suprimir los efectos antihipertensivos de la guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina y alfa-metildopa, los pacientes que requieran una co-medicación para la hipertensión deberán recibir antihipertensivos con un diferente modo de acción (ej., vasodilatadores o beta-bloqueantes).

Drogas simpaticomiméticas: Anafranil® puede potenciar los efectos cardiovasculares de la adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, y fenilefrina (ej: anestésicos locales).



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

Agentes anticolinérgicos: Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de estos fármacos (ej: fenotiazinas, antiparkinsonianos, antihistamínicos, atropina, biperideno) sobre el ojo, S.N.C., intestinos y vejiga.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: La medicación concomitante con estos fármacos puede producir efectos aditivos sobre el sistema serotoninérgico (ver "Agentes serotoninérgicos").

Diuréticos: La comedición de Anafranil® con diuréticos puede 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 Anafranil® (ver "POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "PRECAUCIONES").

Agentes Serotoninérgicos: El Síndrome Serotoninérgico puede ocurrir cuando la clomipramina es co-administrada con medicaciones serotoninérgicas, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSSs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNa), antidepresivos tricíclicos o Litio (ver "POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "PRECAUCIONES"). Para la fluoxetina, es necesario un período de lavado de dos a tres semanas antes y después del tratamiento con fluoxetina.

Interacciones farmacocinéticas: Anafranil® (clomipramina) es predominantemente eliminada a través del metabolismo. La ruta primaria de metabolismo es la desmetilación para formar el metabolito activo, N-desmetilclomipramina, seguida por la hidroxilación y la posterior conjugación tanto de N-desmetilclomipramina como de la droga madre. Varias enzimas del citocromo P450 están involucradas en la desmetilación, principalmente CYP3A4, CYP2C19, y CYP1A2. La eliminación de ambos componentes activos es por hidroxilación y esto es catalizado por CYP2D6.

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 / espartéina, convirtiéndolos en un fenotipo metabolizador pobre. 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, por ende, no necesariamente afectando la farmacología global.

- Los IMAO, que también son potentes inhibidores CYP2D6 *in vivo*, tales como moclobemida, están contraindicados para ser coadministrados con la clomipramina (ver "CONTRAINDICACIONES").
- Los Antiarrítmicos (tales como quinidina y propafenona) que son potentes inhibidores CYP2D6, no deben ser usados en combinación con antidepresivos tricíclicos.
- Los IRSs, los cuales son inhibidores CYP2D6, tales como fluoxetina, paroxetina o sertralina, y otros incluyendo 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 5 veces) (ver "POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "PRECAUCIONES").

- La comedicación con neurolépticos (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.
- Antimicóticos orales, terbinafina. La coadministración de Anafranil® con terbinafina, un potente inhibidor de CYP2D6, puede resultar en un aumento de la exposición y acumulación de la clomipramina y su metabolito N-desmetilado. Por ende, pueden ser necesarios ajustes de dosis de Anafranil® cuando se coadministre con terbinafina.
- 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.
- No se ha documentado interacción entre el uso crónico de anticonceptivos orales (15 o 30 mg de etinilestradiol diarios) y Anafranil® (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 mg 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 mg diarios) y pueden ser necesarios ajustes de dosis.
- El metilfenidato (ej. Ritalina®) puede incrementar las concentraciones de antidepresivos tricíclicos por inhibir potencialmente su metabolismo y puede ser necesaria una reducción en la dosis de antidepresivos tricíclicos.
- Algunos antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto anticoagulante de las drogas cumarínicas, tales como la warfarina, y esto puede ser a través de la inhibición de su metabolismo (CYP2C9). No existe evidencia de la capacidad de la 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.

La administración concomitante de drogas que inducen enzimas del citocromo P450, particularmente CYP3A4, CYP2C19 y/o CYP1A2 puede acelerar el metabolismo y disminuir la eficacia de Anafranil®.

- Los inductores de CYP3A y CYP2C, tales como la rifampicina o los anticoagulantes (Ej: barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), pueden disminuir las concentraciones de clomipramina.
- Inductores conocidos de CYP1A2 (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).

- La 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.

Seguridad preclínica

De acuerdo a los datos evaluables, Anafranil® no tiene efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Anafranil®, al igual que otros antidepresivos tricíclicos, está considerado como fármaco categoría D del embarazo. La experiencia de Anafranil® en el embarazo es limitada. Debido a que ha habido informes aislados de una posible relación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y efectos adversos (alteraciones en el desarrollo) en el feto, el tratamiento con antidepresivos debe ser evitado en el embarazo, a menos que los beneficios esperados justifiquen el riesgo potencial para el feto.

En caso de decidir utilizar Anafranil®, éste debe, si es posible, ser gradualmente suspendido al menos 7 semanas antes de la fecha probable del parto, para prevenir los síntomas de suspensión de la droga tales como disnea, letargia, cólicos, irritabilidad, hipotensión o hipertensión, temblor/ espasmos/ convulsiones, observados durante las primeras horas o días en algunos recién nacidos cuyas madres habían tomado antidepresivos tricíclicos hasta el parto.

Lactancia

Debido a que la sustancia activa pasa a la leche materna, se deberá suspender gradualmente la medicación o se dejará de amamantar.

Efectos sobre la capacidad de conducir o manejar máquinas

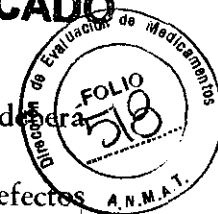
Anafranil® puede provocar visión borrosa, somnolencia y otros síntomas del sistema nervioso central (ver "REACCIONES ADVERSAS"), por lo que se advertirá a los pacientes que presenten estos síntomas que no conduzcan vehículos, manejen máquinas o realicen cualquier actividad que exija un estado alerta.

También se advertirá a los pacientes sobre la posibilidad del alcohol y otras drogas de potenciar estos efectos (ver "Interacciones").

REACCIONES ADVERSAS

(Se incluyen los efectos observados con las formas orales).

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 producen manifestaciones neurológicas o psiquiátricas graves, se deberá suspender Anafranil®.

Los pacientes de edad avanzada son particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos o cardiovasculares. Su capacidad de metabolizar y eliminar drogas puede estar reducida, con el consecuente riesgo de presentar concentraciones plasmáticas elevadas a dosis terapéuticas.

Las reacciones adversas se encuentran clasificadas según su frecuencia, encontrándose primero las más frecuentes, y utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *pocos frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *muy raras* ($< 1/10000$) incluyendo reportes aislados.

Sistema nervioso central

- Efectos psíquicos.

Muy frecuentes: somnolencia, fatiga, inquietud, aumento del apetito.

Frecuentes: confusión, desorientación, alucinaciones (en especial en pacientes de edad avanzada y en pacientes con enfermedad de Parkinson), estados de ansiedad, agitación, alteraciones del sueño, manía, hipomanía, agresividad, alteraciones de la memoria, despersonalización, agravación del trastorno depresivo, disminución de la concentración, insomnio, pesadillas, bostezos.

Poco frecuentes: activación de síntomas psicóticos.

- Efectos neurológicos

Muy frecuentes: mareos, temblor, cefaleas, mioclonías.

Frecuentes: síndrome confusional agudo, trastornos del habla, parestesias, debilidad muscular, hipertonia muscular.

Poco frecuentes: convulsiones, ataxia.

Muy raras: alteraciones en el EEG, hiperpirexia, síndrome neuroléptico maligno.

- Efectos anticolinérgicos

Muy frecuentes: sequedad de boca, sudoración, constipación, alteraciones de la acomodación, visión borrosa, trastornos de la micción.

Frecuentes: sofocos, midriasis.

Muy raras: glaucoma, retención urinaria.

Sistema cardiovascular

Frecuentes: taquicardia sinusal, palpitaciones, hipotensión postural, 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).

Aparato digestivo

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos, trastornos abdominales, diarrea, anorexia.

Efectos hepáticos



Frecuentes: elevación de las transaminasas.

Muy raras: hepatitis con o sin ictericia.

Piel

Frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas (erupciones, urticaria), fotosensibilidad, prurito.

Muy raras: edema (local o generalizado), alopecia, reacciones locales después de la inyección intravenosa (tromboflebitis, linfangitis, sensación de quemazón, reacciones alérgicas cutáneas).

Sistema endocrino y metabolismo

Muy frecuentes: aumento de peso, alteraciones de la libido y de la potencia sexual.

Frecuentes: galactorrea, agrandamiento mamario.

Muy raras: síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

Hipersensibilidad

Muy raras: alveolitis alérgica (neumonitis) con o sin eosinofilia, reacciones sistémicas anafilácticas/ anafilactoides incluyendo hipotensión.

Sangre

Muy raras: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, púrpura.

Órganos sensoriales

Frecuentes: alteraciones del gusto, tinnitus.

Síntomas de suspensión abrupta

Los siguientes síntomas pueden presentarse frecuentemente después de la suspensión o reducción abrupta de la dosis de Anafranil®: 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.

SOBREDOSIFICACION

La información a continuación se refiere a sobredosis con formas orales (no se ha informado sobre casos de sobredosis con ampollas).

Los signos y síntomas de la sobredosis con Anafranil® son similares a los de otros antidepresivos tricíclicos. Las principales complicaciones son las alteraciones cardíacas y neurológicas. En los niños la ingestión accidental de Anafranil®, independientemente de la dosis, deberá ser considerada como una situación grave y potencialmente fatal.

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, midriasis, sudoración, depresión respiratoria, cianosis, vómitos, fiebre, 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 Anafranil®, especialmente niños, deberá ser hospitalizado y mantenido bajo estricta vigilancia durante por lo menos 72 horas.

Si el paciente está alerta, tan pronto como sea posible se realizará un lavado gástrico o se inducirá el vómito.

Si el paciente no está alerta, 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.

El tratamiento de los síntomas se basa en los métodos modernos de cuidados intensivos, con monitoreo continuo de la función cardíaca, gases en sangre, y electrolitos, y de ser necesario medidas de emergencia tales como terapia anticonvulsivante, respiración asistida, y resucitación.

No se recomienda la utilización de fisostigmina en casos de sobredosificación con Anafranil® 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 a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Ley Nro. 19.303, Art. 15: "Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

SALVO PRECISA INDICACION DEL MEDICO NO DEBE UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MEDICO SIN CONSULTARLO

DUPLICADO



PRESENTACIONES

Envase conteniendo 5, 10, 25 y 50 ampollas de 2 mL. siendo el último para exclusivo de hospitales".

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Proteger de la luz.

----“Mantener fuera del alcance y la vista de los niños”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 32.979

Elaborado en: Nycomed Austria GmbH - St. Peter Strasse 25, A-4021 Linz, Austria.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 (C1429DUC) Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Lucio Jeroncic, Químico - Farmacéutico.

Última revisión: CDS 24/08/2009, 23/08/2010.-


Novartis Argentina S.A.
Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada