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

DISPOSICIÓN Nº 0888

BUENOS AIRES, 03 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015258-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTNA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto ANAFRANIL RETARD y ANAFRANIL DIVITABS / CLOMIPRAMINA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos y comprimidos recubiertos divisibles de liberación controlada. Clorípramina 75mg autorizado por el Certificado Nº 36.404.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 269 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 0888

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 209 a 253 para la Especialidad Medicinal denominada ANAFRANIL RETARD y ANAFRANIL DIVITABS / CLOMIPRAMINA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos y comprimidos recubiertos divisibles de liberación controlada. Clomipramina 75mg propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTNA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 36.404 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 Nº 1-0047-0000-015258-10-9

DISPOSICION Nº 0888

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

gg

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

A.N.M.A.T. FOLIO 209

ANAFRANIL® RETARD
CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO
**Comprimidos recubiertos**
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico Lista IV Industria Argentina

FORMULA
Cada comprimido recubierto contiene:
Clorhidrato de clomipramina .....75,00 mg
Excipientes: dióxido de silicio, fosfato ácido de calcio, estearato de calcio, Eudragit® E30D sólido (copolímero basado en ésteres poliacrílico / metacrílico), hidroxipropilmetilcelulosa, oxido de hierro rojo, aceite de castor polietoxilado, talco, dióxido de titanio.....c.s.

ANAFRANIL® DIVITABS
CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO
**Comprimidos recubiertos divisibles de liberación controlada**
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico Lista IV Industria Brasileña

FORMULA
Cada comprimido recubierto divisible de liberación controlada (Divitabs) contiene:
Clorhidrato de clomipramina ..... 75,00 mg
Excipientes: dióxido de silicio, fosfato cálcico dibásico, estearato cálcico, Eudragit® ED sólido (copolímero basado en ésteres poliacrílico/metacrílico), hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de gliceril-polioxietilenglicol, talco, dióxido de hierro rojo, dióxido de titanio..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA
Antidepresivo.

INDICACIONES
**Adultos**
* 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.

Niños y adolescentes



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

* Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (DSM IV)
* Enuresis nocturna (solamente presentaciones vía oral en niños a partir de 5 años de edad y tras excluir la posibilidad de causas orgánicas).

A.N.M.A. FOLIO 240

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica:

Antidepresivo tricíclico, inhibidor de la recaptación de serotonina (preferencial) y noradrenalina (inhibidor no selectivo de la captación de monoaminas).
Código ATC N06A A04.

Farmacocinética:

*Absorción:*

La clomipramina es completamente absorbida en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad de la clomipramina inalterada es reducida en un 50% por el metabolismo de primer paso hepático al metabolito activo N-desmetilclomipramina. La biodisponibilidad de la clomipramina no es marcadamente afectada por la ingestión de alimentos. Únicamente el inicio de la absorción puede ser ligeramente demorado y por lo tanto, el tiempo a la concentración máxima se ve prolongado. La cantidad absorbida de los comprimidos recubiertos, de liberación prolongada y grageas son equivalentes. Durante la administración oral de dosis constantes de Anafranil®, la concentración plasmática fija de clomipramina muestra una alta variabilidad entre pacientes. La dosis de 75 mg/día, administrada tres veces al día con grageas de 25 mg, o un comprimido de liberación controlada de 75 mg, produce una concentración plasmática fija entre 20 a 175 ng/mL.

Siguen un patrón similar las concentraciones plasmáticas fijas del metabolito activo desmetilclomipramina. Sin embargo, a dosis de 75 mg/d, las mismas son 40-85% más altas que clomipramina.

*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:*

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.



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

A.N.M.A.T. FOLIO 211

*Eliminación:*

La 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.

*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

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 a 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 algún agente que provoque una prolongación del intervalo QT o algún medicamento serotoninérgico (ver "PRECAUCIONES", "ADVERTENCIAS" e "Interacciones").

Los comprimidos recubiertos divisibles de liberación controlada (Divitabs) pueden partirse pero no masticarse; son fraccionables en dos mitades exactamente iguales.

*Trastorno depresivo (DSM IV), trastorno obsesivo compulsivo (DSM IV), trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV) :*

Iniciar el tratamiento con 50 a 75 mg (1 gragea de 25 mg 2 a 3 veces al día ó 1 comprimido Retard de 75 mg una vez al día -preferentemente por la tarde-, ó 1 comprimido recubierto divisible de liberación controlada de 75 mg una vez al día -preferentemente por la tarde-), considerando que en situaciones especiales se podrá comenzar con dosis menores (por ej. 25 mg por día). Elevar la dosificación diaria gradualmente (de acuerdo a como se vaya tolerando la medicación), ej. agregar 25 mg cada lapso de algunos días, hasta llegar a 100-150 mg por día (4-6 grageas de 25 mg ó 2 comprimidos Retard de 75 mg ó 2 comprimidos recubiertos divisibles de liberación controlada de 75 mg por día) en la primera semana de tratamiento. 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 (2 a 4 grageas de 25 mg ó 1 comprimido Retard de 75 mg ó 1 comprimido recubierto divisible de liberación controlada de 75 mg por día).



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

ORIGINAL
A.N.M.A.T.
FOLIO
212

*Ataques de pánico, agorafobia:*

Se iniciará el tratamiento con 25 mg al día (1 gragea). 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 (25 a 150 mg diarios), teniendo en cuenta la medicación analgésica concomitante que pueda recibir el paciente (y la posibilidad de reducir la utilización de los analgésicos).

*Pacientes de edad avanzada:*

Se comienza el tratamiento con 25 mg al día (1 gragea de 25 mg) y se aumenta gradualmente hasta 50 mg diarios (nivel óptimo) que deberá haberse alcanzado al cabo de unos 10 días. Mantener esta dosis hasta el final del tratamiento.

Niños y Adolescentes

*Trastorno obsesivo compulsivo (DSM IV):*

La dosis inicial es de 25 mg/día y debería aumentarse gradualmente durante las primeras 2 semanas (también dada en dosis divididas), según la tolerancia y hasta una dosis diaria máxima de 3 mg/Kg ó 100 mg, la que sea menor. Posteriormente, la dosis puede ser incrementada gradualmente varias semanas después hasta una dosis diaria máxima de 3 mg/Kg ó 200 mg, la que sea menor.

*Enuresis nocturna:*

En niños entre 9 y 12 años de edad la dosis diaria inicial es de 1 a 2 grageas de 25 mg por día, en niños mayores de 12 años de 1 a 3 grageas de 25 mg por día. Las dosis más altas son para aquellos pacientes que no responden completamente al tratamiento en una semana.

La posología será adaptada según la respuesta del paciente, procurando no superar la máxima dosis recomendada. Las grageas se tomarán de una sola vez después de cenar; los niños que miccionan en forma temprana en la cama deberán ingerir previamente una parte de la dosis (a las 4 de la tarde). Cuando se haya conseguido la respuesta deseada, se proseguirá el tratamiento (durante 1-3 meses) reduciendo gradualmente la dosis.

No hay hasta el momento experiencia en niños menores de 5 años.

## 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.



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

- Infarto de miocardio reciente.
- Síndrome de QT largo congénito.

A.N.M.A. FOLIO 213

## 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, 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, 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 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.

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

## PRECAUCIONES

### Otros síntomas 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 paradojal 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 hipomaníacos o maníacos durante la fase depresiva.



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

A. N. M. A.
FOLIO
214

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® (ver "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®, y aumentar la dosis con cuidado si está siendo co-administrado algún agente serotoninérgico. 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 deberán evaluar los riesgos y beneficios antes de utilizar Anafranil® 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.



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

A.N.M.A.T. FOLIO 215

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 (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 el 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").

Lactosa y sacarosa



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

A.N.M.A.T. FOLIO 216

Como las grageas de Anafranil® contienen lactosa y sacarosa, los pacientes que sean portadores de problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, fructosa, deficiencia. severa de lactasa, insuficiencia de sucrasa-isomaltasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar Anafranil® grageas.

*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. diuréticos, 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 comedicación 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 (IRSNas), antidepresivos tricíclicos o Litio (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION" y



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

A.N.M.A. FOLIO 217

"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 / esparteína, 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 ISRSs, 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 2 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.



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

A. N. M. A. FOLIO 218

- 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, carbamacepina, fenobarbital y fenitoína), pueden disminuir las concentraciones de clomipramina.
- Inductores conocidos de CYP1A2 (Ej: nicotina/ componentes del humo del cigarrillo), diminuyen 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 μM) 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)



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

0888 ORIGINAL
M.S.A.N.M.A.T.
FOLIO 219

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, letargo, 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 "Efectos colaterales y secundarios"), 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

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 Anafranil®.

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

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.

**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.



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

ORIGINAL
0888
A.N.M.A.T.
FOLIO
220

- Efectos neurológicos

*Muy frecuentes:* mareos, temblor, cefaleas, mioclonías.

*Frecuentes:* síndrome confusional agudo, trastornos del habla, parestesias, debilidad muscular, hipertonía 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. Torsades de Pointes, particularmente en pacientes con hipokalemia).

Aparato digestivo

*Muy frecuentes:* náuseas.

*Frecuentes:* vómitos, trastornos abdominales (por ej. dolor abdominal, dispepsia, eructos, flatulencias, halitosis), 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.

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



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

ORIGINAL
0888
A.N.M.A.T.
FOLIO
221

*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

Los signos y síntomas de la sobredosis con Anafranil® 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 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.



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

ORIGINAL N.M.A.T. FOLIO 222

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 INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MEDICO SIN CONSULTARLO

PRESENTACIONES

**ANAFRANIL® RETARD comprimidos recubiertos**
Envases con 20, 30, 40, 50, 75, ***500 y 1000*** comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para ***"Uso exclusivo de hospitales"***.

**ANAFRANIL® DIVITABS comprimidos recubiertos divisibles de liberación controlada**
Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 75, ***500 y 1000*** comprimidos recubiertos divisibles de liberación controlada (Divitabs), siendo los dos últimos para ***"Uso exclusivo de hospitales"***.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar a menos de 30°C - Proteger de la humedad.

---

"Mantener fuera del alcance y la vista de los niños"



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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 36.404

Anafranil® 75 mg Retard: elaborado en Av. Gral. Lemos 2809, Villa de Mayo, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Anafranil® 75 mg Divitabs: elaborado en Novartis Biociencias S.A. Av. Ibirama 518, Jardim Pirajussara, Taboão da Serra – São Paulo, Brasil.

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