



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 7191

BUENOS AIRES, 27 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015114-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto ANAFRANIL RETARD - ANAFRANIL DIVITABS / CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DIVISIBLES DE LIBERACIÓN CONTROLADA 75 mg, autorizado por el Certificado N° 36.404.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 314 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

7191

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 221 a 242, 252 a 273 y 283 a 304, e información para el paciente de fojas 243 a 251, 274 a 282 y 305 a 313, desglosando de fojas 221 a 251, para la Especialidad Medicinal denominada ANAFRANIL RETARD - ANAFRANIL DIVITABS / CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DIVISIBLES DE LIBERACIÓN CONTROLADA 75 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 36.404 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **7191**

disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-015114-11-2

DISPOSICIÓN N° **7191**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

ANAFRANIL® RETARD
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

ANAFRANIL® DIVITABS
Comprimidos Recubiertos Divisibles de Liberación Controlada

Industria Brasileira

CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO
Venta Bajo Receta Archivada – Psicotrópico Lista IV

FORMULA

Cada comprimido recubierto de ANAFRANIL® RETARD contiene:

Clorhidrato de clomipramina75,00 mg
Excipientes: dióxido de silicio, fosfato ácido de calcio, estearato de calcio, Eudragit® E30D sólido (copolímero basado en ésteres poliacrílico / metacrílico), hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro rojo, aceite de castor polietoxilado, talco, dióxido de titanio.....C.S.

Cada Comprimido Recubierto Divisible de Liberación Controlada (Divitabs) de ANAFRANIL® 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 tricíclico, inhibidor de la recaptación de serotonina (preferencial) y noradrenalina (inhibidor no selectivo de la captación de monoaminas). Código ATC N06A A04.

INDICACIONES

Adultos

- Tratamiento del Trastorno Depresivo (DSM IV)
- Tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo (DSM IV)

MS



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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

Niños y adolescentes

- 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).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Se considera que la actividad terapéutica de Anafranil® se debe a su capacidad de inhibición de la recaptación neuronal de la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT) liberadas en la hendidura sináptica; su actividad más importante es la inhibición de la recaptación de 5-HT.

Anafranil® también posee un amplio espectro de actividad farmacológica que incluye propiedades alfa₁-adrenolíticas, anticolinérgicas, antihistamínicas y antiserotoninérgicas (bloqueo de los receptores de 5-HT).

Efectos farmacodinámicos

Anafranil® ejerce una acción global en el síndrome depresivo, el cual incluye en particular características típicas como retraso psicomotor, humor deprimido y ansiedad. La respuesta clínica suele manifestarse después de 2 a 3 semanas de tratamiento.

Anafranil® también ejerce un efecto específico en el trastorno obsesivo-compulsivo que es independiente de sus efectos antidepressivos.

En el dolor crónico de origen somático o no, se supone que Anafranil® facilita la neurotransmisión de serotonina y noradrenalina.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, clomipramina es completamente absorbida en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad de clomipramina inalterada es reducida en un 50% por el metabolismo de primer paso hepático al metabolito activo N-desmetilclomipramina.

Después de la administración de una dosis única en forma de una gragea de 25 mg o de un comprimido de liberación controlada de 75 mg, las medias de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de clomipramina fueron, respectivamente, de 63,37±12,71 ng/mL (T_{máx} = 4,83±0,39 hs) y de 32,55±8,10 ng/mL (T_{max} = 9,00±1,81 hs). La dosis de 75 mg/día, administrada tres veces al día

MS

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.

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

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

Clomipramina es eliminada de la sangre con una vida media de 21 horas (rango: 12-36 hs), y la desmetilclomipramina con una vida media de 36 horas.

Alrededor de dos tercios de una dosis única de clomipramina son excretados en forma de conjugados hidrosolubles por la orina y un tercio aproximadamente por materia fecal. La cantidad de clomipramina inalterada y desmetilclomipramina excretadas en orina es alrededor de 2% y 0,5% de la dosis administrada, respectivamente.

Efecto de los alimentos

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

Proporcionalidad con la dosis

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

M3



Efecto de la edad

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Origen étnico

Aunque no se han investigado detalladamente los efectos del origen étnico y de la raza en la farmacocinética de clomipramina, el metabolismo de clomipramina y de su metabolito activo depende de factores genéticos que convierten a los pacientes en metabolizadores lentos o rápidos del fármaco y de su metabolito. Es muy posible que el metabolismo de clomipramina en la población caucásica no pueda extrapolarse a los pacientes asiáticos, especialmente a los japoneses y chinos, debido a las diferencias pronunciadas entre estos dos grupos étnicos en cuanto al metabolismo de clomipramina.

Formulación de liberación controlada

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

MS

Ensayos Clínicos

Recientemente no se han realizado ensayos clínicos con Anafranil®.

Datos sobre toxicidad preclínica

Toxicidad tras dosis repetidas

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

Toxicidad reproductiva

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

No se detectaron efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos tratados con dosis de hasta 100, 50 y 60 mg/Kg, respectivamente.

Mutagenicidad

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

Carcinogenicidad

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

POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Si el paciente tuviera hipokalemia ésta debería ser tratada antes de iniciar tratamiento con Anafranil® (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

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

Una vez que se ha obtenido una respuesta, el tratamiento de mantenimiento debe continuarse con la dosis óptima para evitar recidivas. Los pacientes con antecedentes de depresión recidivante requieren un tratamiento de mantenimiento más largo. Es preciso revisar periódicamente la duración del tratamiento de mantenimiento y la necesidad de continuar con el mismo. Como precaución contra una posible prolongación del intervalo QTc y toxicidad serotoninérgica, se aconseja usar las dosis recomendadas de 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”).

M

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

Las formulaciones de liberación inmediata (comprimidos recubiertos y grageas) y los comprimidos de liberación controlada son intercambiables, siempre que se usen dosis equivalentes.

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

Iniciar el tratamiento con 50 a 75 mg diarios (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 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.

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

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

Cataplejía Asociada a la Narcolepsia:

La dosis diaria oscila entre 25 y 75 mg.

Estados Dolorosos Crónicos:

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

Posología y forma de administración en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

M3

alcanzado al cabo de unos 10 días. Mantener esta dosis hasta el final del tratamiento.

Niños y Adolescentes

Los adolescentes suelen presentar una mayor respuesta a Anafranil® que los pacientes de los grupos de edad intermedios. Por lo tanto, en los adolescentes, Anafranil® debe usarse con precaución y la dosis debe incrementarse cuidadosamente.

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:

Dosis diaria inicial para niños durante la primera semana de tratamiento:

- 5-8 años: 20-30 mg
- 9-12 años: 25-50 mg
- Mayores de 12 años: 25-75 mg.

Dosis más altas pueden administrarse a aquellos pacientes que no responden completamente a las dosis más bajas.

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.

Insuficiencia renal

Anafranil® debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

Insuficiencia hepática

Anafranil® debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").





ORIGINAL

7191

Modo de administración

La forma de administración (oral o parenteral) debe adaptarse al estado de cada paciente. Los comprimidos de liberación controlada deben tomarse enteros. Los comprimidos Divitabs (comprimidos de liberación controlada divisibles) pueden dividirse en dos para adaptar la dosis individualmente, pero no deben masticarse.

Anafranil® puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Riesgo de suicidio

El riesgo de suicidio es inherente al trastorno depresivo severo y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. Los pacientes con trastornos depresivos, 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" en "REACCIONES ADVERSAS").

Se deberá advertir a los familiares y cuidadores de pacientes pediátricos y adultos que estén siendo tratados con antidepresivos por cuadros psiquiátricos y no psiquiátricos, acerca de la necesidad de estar atentos a los cambios o aparición de

M3



ORIGINAL

191

otros síntomas psiquiátricos (ver "REACCIONES ADVERSAS") así como de 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 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, 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 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 (IRSNa). Por lo tanto, se debe suprimir el uso concomitante de drogas que puedan causar acumulación de clomipramina. De igual manera se debe suprimir el uso concomitante de drogas que prolongan el intervalo QT (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" e "Interacciones") Esté establecido

MB



ORIGINAL

7191

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 ante 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, convulsiones, 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 depuración 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.

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

MB

Se tendrá precaución en los pacientes con hipertiroidismo o que reciban preparados tiroideos, debido a la posibilidad de producirse toxicidad cardíaca.

En los pacientes con enfermedad hepática y/o renal, se recomienda el control periódico de los niveles de enzimas hepáticas y/o de la función renal.

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

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

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

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

Recuento de glóbulos blancos

Si bien han sido informados en forma aislada cambios en los recuentos de la serie blanca al utilizarse Anafranil®, 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:

Interacciones que resultan en una contraindicación

Inhibidores de la MAO

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,

MS

por ej. mioclonías, convulsiones, delirio y coma). Los inhibidores de la MAO que también son potentes inhibidores del CYP2D6 *in vivo*, como moclobemida, están contraindicados para la coadministración con clomipramina (ver "CONTRAINDICACIONES"). La misma precaución debe ser tomada si se ha de administrar un IMAO después de un tratamiento previo con 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 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.

Interacciones que llevan a desaconsejar la coadministración

Antiarrítmicos

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

Diuréticos

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

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

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

Agentes Serotoninérgicos

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

M

Interacciones que deben tenerse en consideración

Interacciones que potencian el efecto de Anafranil®

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

Terbinafina

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

Cimetidina

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

Anticonceptivos orales

No se ha documentado interacción entre el uso crónico de anticonceptivos orales (15 o 30 µg de etinilestradiol diarios) y 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 µg diarios) y el antidepresivo tricíclico imipramina, se registró un incremento de efectos colaterales y respuesta terapéutica; no es clara la relevancia de estos casos frente a clomipramina y regímenes de bajas dosis de estrógenos. Se recomienda el monitoreo de la respuesta terapéutica a los antidepresivos tricíclicos ante regímenes de altas dosis de estrógenos (50 µg diarios) y pueden ser necesarios ajustes de dosis.

Antipsicóticos

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

13


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL

7191

Metilfenidato

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

Valproato

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

Pomelo, jugo de pomelo o jugo de arándanos

La coadministración de Anafranil® y pomelo, jugo de pomelo o jugo de arándanos puede elevar las concentraciones plasmáticas de clomipramina.

Interacciones que disminuyen el efecto de Anafranil®

Rifampicina

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

Anticonvulsivantes

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

Tabaquismo

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

Colestipol y colestiramina

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

M3

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Hipérico

La coadministración de Anafranil® y de hipérico (Hierba de San Juan) durante el tratamiento puede disminuir las concentraciones plasmáticas de clomipramina.

Interacciones que afectan a otros medicamentos

Anticolinérgicos

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

Agentes antiadrenérgicos

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

Depresores del SNC

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

Simpaticomiméticos

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

Anticoagulantes

Algunos antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto anticoagulante de las drogas cumarínicas, tales como warfarina, y esto puede ser a través de la inhibición de su metabolismo (CYP2C9). No existe evidencia de la capacidad de clomipramina de inhibir el metabolismo de los anticoagulantes, tales como warfarina; de todos modos, se recomienda un cuidadoso monitoreo de la protrombina plasmática para esta clase de drogas.

Clomipramina es un inhibidor de la actividad de CYP2D6 (oxidación de esparteína) *in vitro* ($K_i=2,2 \mu\text{M}$) e *in vivo* y por lo tanto, puede ocasionar un incremento en las concentraciones de compuestos coadministrados que son primariamente depurados por CYP2D6 en metabolizadores extensos.

N3

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre el uso de Anafranil® durante el embarazo, que indican un riesgo de lesiones fetales o de malformaciones congénitas. Anafranil® sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican el posible riesgo para el feto.

Los recién nacidos cuyas madres habían tomado antidepresivos tricíclicos hasta el parto mostraron síntomas de abstinencia como disnea, letargo, cólico, irritabilidad, hipotensión o hipertensión y temblor/espasmos/convulsiones durante las primeras horas o días. Para evitar tales síntomas, Anafranil® debe retirarse progresivamente, si es posible, por lo menos 7 semanas antes de la fecha estimada del parto.

Lactancia

Debido a que la sustancia activa se excreta en la leche materna, si la paciente se encuentra en período de lactancia, es necesario suspender progresivamente el tratamiento con Anafranil® o bien suspender la lactancia.

Fertilidad

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

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

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

Efectos sobre la capacidad de conducir o manejar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de toxicidad

Las reacciones adversas suelen ser leves y transitorias y desaparecen sin interrumpir el tratamiento o reduciendo la dosis. No siempre muestran una correlación con las concentraciones plasmáticas o con la dosis del medicamento. En muchos casos

MS



ORIGINAL

7191

resulta difícil distinguir ciertas reacciones adversas de las de otros fármacos 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®.

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

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos cardíacos

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

Poco frecuentes: arritmias, aumento de la presión arterial.

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

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: tinnitus.

Trastornos endócrinos

Muy raras: Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIADH).

Trastornos oculares

Muy frecuentes: alteraciones de la acomodación, visión borrosa.

Frecuentes: midriasis.

Muy raras: glaucoma.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, sequedad de boca, constipación.

Frecuentes: vómitos, trastornos abdominales, diarrea.

ms

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: fatiga.

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

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: hepatitis con o sin ictericia.

Trastornos del sistema inmune

Muy raras: reacciones anafilácticas y anafilactoides incluyendo hipotensión.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: aumento de peso.

Frecuentes: elevación de las transaminasas.

Muy raras: alteraciones en el electroencefalograma.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: aumento del apetito.

Frecuentes: disminución del apetito.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: debilidad muscular.

Trastornos del sistema nervioso

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

Frecuentes:

Disartria, parestesias,

hipertonía muscular, disgeusia, alteraciones de la memoria, disminución de la concentración.

Poco frecuentes: convulsiones, ataxia.

Muy raras: síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: inquietud.

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

Poco frecuentes: activación de síntomas psicóticos.

Trastornos renales y urinarios

MS

Muy frecuentes: trastornos de la micción.

Muy raras: retención urinaria.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Muy frecuentes: alteraciones de la libido y disfunción eréctil.

Frecuentes: galactorrea, agrandamiento mamario.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: bostezos.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: hiperhidrosis.

Frecuentes: dermatitis alérgica (exantema, urticaria), fotosensibilidad, prurito.

Muy raras: purpura.

Trastornos vasculares

Frecuentes: sofocos.

Otras reacciones adversas notificadas espontáneamente durante el período de post-comercialización

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

Trastornos del sistema nervioso central

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

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

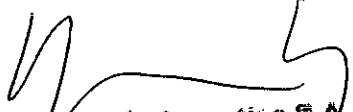
Frecuencia desconocida: rabdomiólisis (en forma de complicación del síndrome maligno por neurolépticos).

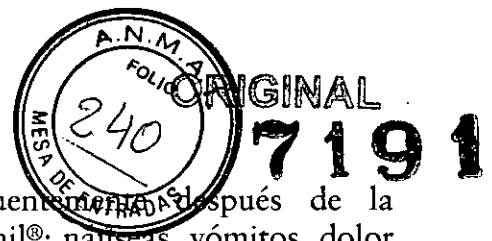
Exploraciones complementarias

Frecuencia desconocida: hiperprolactinemia.

Síntomas de suspensión abrupta

MB


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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.

Población geriátrica

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

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:

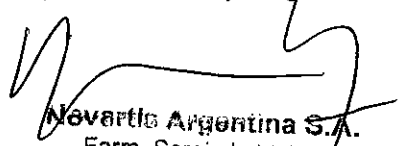
Sistema nervioso central: somnolencia, estupor, coma, ataxia, desasosiego, agitación, reflejos vivos, rigidez muscular y movimientos coreoatetoides, convulsiones. Además, pueden observarse síntomas consistentes con Síndrome Serotoninérgico (ej: hiperpirexia, mioclonías, delirio y coma).

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, depresión respiratoria, cianosis, vómitos, fiebre, midriasis, sudoración y oliguria o anuria.

Tratamiento

ms


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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 consciente, tan pronto como sea posible se realizará un lavado gástrico o se inducirá el vómito.

Si el paciente está inconsciente, se asegurará la vía aérea con un tubo endotraqueal con balón antes de iniciar el lavado, y no se inducirá el vómito.

Se recomienda tomar estas medidas hasta 12 horas o incluso más después de la sobredosis, debido a que los efectos anticolinérgicos del fármaco pueden retrasar el vaciado gástrico. La administración de carbón activado puede ayudar a reducir la absorción del fármaco.

No se recomienda la utilización de fisostigmina en casos de sobredosificación con 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.*

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

ANAFRANIL® RETARD Comprimidos Recubiertos: Conservar a menos de 30°C - Proteger de la humedad.

ANAFRANIL® DIVITABS Comprimidos Recubiertos Divisibles de Liberación Controlada: Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños"


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

MB



ORIGINAL

7191

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

ANAFRANIL® RETARD Comprimidos Recubiertos: Elaborado en Av. Gral.
Lemos 2809, Villa de Mayo, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

ANAFRANIL® DIVITABS Comprimidos Recubiertos Divisibles de Liberación
Controlada: Elaborado en Novartis Biociencias S.A. Av. Ibirama 518, Jardim
Pirajussara, Taboão da Serra – São Paulo, Brasil.

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - ARGENTINA
Director Técnico: Lucio Jeronic, Químico - Farmacéutico.

Última revisión: CDS 28/02/2011.

M



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ANAFRANIL® RETARD
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

ANAFRANIL® DIVITABS
Comprimidos Recubiertos Divisibles de Liberación Controlada

Industria Brasileña

CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO

Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar ANAFRANIL®.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Composición de Anafranil®

Cada comprimido recubierto de ANAFRANIL® RETARD contiene:

Clorhidrato de clomipramina75,00 mg
Excipientes: dióxido de silicio, fosfato ácido de calcio, estearato de calcio, Eudragit® E30D sólido (copolímero basado en ésteres poliacrílico / metacrílico), hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro rojo, aceite de castor polietoxilado, talco, dióxido de titanio.....C.S.


Cada Comprimido Recubierto Divisible de Liberación Controlada (Divitabs) de ANAFRANIL® 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.

En este prospecto

¿Qué es Anafranil® y para qué se utiliza?

MB


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
ApoDERado



ORIGINAL

7191

Antes de tomar Anafranil®
Forma de utilizar Anafranil®
Posibles efectos adversos.
¿Cómo conservar Anafranil®?
Presentaciones

¿Qué es Anafranil® y para qué se utiliza?

Anafranil® está disponible en grageas, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos divisibles de liberación controlada y solución inyectable o concentrado para solución para infusión en ampollas. El ingrediente activo de Anafranil® es clorhidrato de clomipramina, que pertenece al grupo de medicamentos denominado antidepresivos tricíclicos.

Anafranil® se usa para tratar la depresión y los trastornos del estado de ánimo. Otras afecciones psicológicas que pueden tratarse con Anafranil® son obsesiones, estados de pánico y fobias (miedos irracionales), afecciones dolorosas crónicas y debilidad muscular (cataplejía) asociadas con ataques reiterados de somnolencia extrema (narcolepsia) en adultos. En niños mayores de 5 años, Anafranil® se usa para tratar obsesiones y para incontinencia urinaria nocturna en niños.

¿Cómo actúa Anafranil®?

Se cree que Anafranil® actúa ya sea aumentando la cantidad de mensajeros químicos naturales (noradrenalina y serotonina) en el cerebro o prolongando su efecto.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Anafranil® o porqué se le recetó este medicamento, consulte a su médico.

Antes de tomar Anafranil®

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

No use Anafranil®:

Asegúrese de que su médico sepa:

- Si es alérgico (hipersensible) a clomipramina, a cualquier otro antidepresivo tricíclico, o a cualquiera de los otros componentes de Anafranil® listados en este prospecto.
- Si está usando ciertos medicamentos para tratar la depresión como por ejemplo inhibidores de la Monoamino Oxidasa (inhibidores de la MAO), inhibidores Selectivos de la Recaptación De Serotonina (ISRSS), o Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSNa).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - B.A. 11121

13



ORIGINAL

7191

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

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

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

Tenga especial cuidado con Anafranil®:

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

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

Su médico tomará en cuenta estas afecciones antes y durante su tratamiento con Anafranil®.

En cualquiera de estos casos, informe a su médico antes de usar Anafranil®.

Información para familiares y cuidadores

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

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

Anafranil® y pacientes de edad avanzada

En general, los pacientes de edad avanzada necesitan menores dosis que los pacientes jóvenes y de mediana edad. La aparición de efectos adversos es más

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtziar
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1/521
Aprobado

M3



probable en pacientes de edad avanzada. Su médico le proporcionará información especial sobre dosificación cuidadosa y observación rigurosa necesaria.

Anafranil® y niños

Anafranil® no deberá administrarse a niños y adolescentes a menos que esté específicamente recetado por un médico. Su médico le proporcionará información especial sobre dosificación cuidadosa y observación rigurosa necesaria.

Mujeres embarazadas

Informe a su médico si está embarazada o en período de lactancia. Anafranil® no deberá usarse durante el embarazo a menos que esté específicamente indicado por su médico.

Su médico le explicará el riesgo potencial de usar Anafranil® durante el embarazo.

Mujeres en período de lactancia

El ingrediente activo de Anafranil® se excreta en la leche materna. Se recomienda a las madres no amamantar a sus hijos mientras usen Anafranil®.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o recientemente ha usado algún otro medicamento. Recuerde también los medicamentos no recetados por un médico.

Antes de iniciar el tratamiento con Anafranil®, informe a su médico o farmacéutico sobre cualquier otro medicamento que pueda estar usando. Debido a que muchos medicamentos interactúan con Anafranil®, puede requerirse un ajuste de la dosis o interrupción de uno de los medicamentos. Es especialmente importante que su médico o farmacéutico sepa si usted bebe alcohol a diario, si cambia sus hábitos de tabaquismo o si está usando cualquiera de los siguientes:

Medicamentos usados para controlar la presión arterial o la función cardíaca, otros antidepresivos, sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivantes (por ej. barbitúricos), antiepilépticos, medicamentos usados para prevenir la coagulación de la sangre (anticoagulantes), medicamentos usados para tratar el asma o las alergias, medicamentos usados para tratar la enfermedad de Parkinson, preparados tiroideos, medicamentos usados para tratar úlceras/acidez como por ejemplo

MS



cimetidina, un medicamento llamado terbinafina que se usa por vía oral para tratar infecciones de la piel, del pelo o de las uñas debidas a hongos, medicamentos usados para tratar el trastorno de hiperactividad/déficit de atención como metilfenidato, anticonceptivos orales, estrógenos, medicamentos usados para ayudar a los riñones a eliminar la sal y el agua aumentando la cantidad de orina producida (diuréticos), medicamentos usados para reducir la grasa en la sangre, pomelo/jugo de pomelo y jugo de arándanos.

Otras medidas de seguridad

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

Anafranil® puede causar sequedad bucal, la cual puede aumentar el riesgo de caries. Esto significa que durante el tratamiento a largo plazo deberá realizar controles odontológicos regulares.

Si usa lentes de contacto y experimenta irritación ocular, consulte a su médico.

Antes de que se realice cualquier tipo de cirugía o tratamiento dental, informe al médico o dentista responsable que está usando Anafranil®.

Anafranil® puede volver su piel más sensible a la luz solar. No se exponga a la luz solar directa y use ropa protectora y lentes de sol.

¿Cómo usar Anafranil®?

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

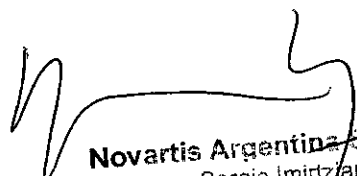
Su médico decidirá la dosis más apropiada para su caso particular. Para la depresión, los trastornos del estado de ánimo, los trastornos obsesivo-compulsivos y las fobias, la dosis diaria normalmente es de 75 mg y 150 mg. Para ataques de pánico y agorafobia, el tratamiento suele iniciarse con 10 mg diarios y, después de unos días, la dosis se aumenta lentamente hasta 100 mg. Para afecciones dolorosas crónicas, la dosis diaria suele ser de 10 mg a 150 mg. Para incontinencia urinaria nocturna en niños (5 años o más), la dosis diaria usualmente es de 20 mg a 75 mg, dependiendo de la edad del niño.

Tome Anafranil® como le indique su médico. No tome más cantidad, ni con mayor frecuencia ni durante períodos más prolongados que lo indicado por su médico. En algunos casos, el médico puede decidir tratarlo con Anafranil® inyectable.

Los comprimidos recubiertos deberán tragarse enteros con abundante líquido. Los Divitabs pueden partirse por la mitad, pero no deberán masticarse.

Puede tomar Anafranil® con o sin las comidas.

MS


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzjan
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Efectos de la interrupción del tratamiento con Anafranil® 7191

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

Si olvida tomar Anafranil®

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

Si toma más Anafranil® de lo debido

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

Los siguientes síntomas de sobredosis comúnmente aparecen al cabo de unas horas: somnolencia intensa, falta de concentración, latidos cardíacos rápidos, lentos, o irregulares, inquietud y agitación, pérdida de coordinación muscular y rigidez muscular, falta de aire, convulsiones, vómitos, o fiebre.

*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.*

Posibles efectos Adversos

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

Algunos efectos adversos podrían ser serios

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

M3



coordinar los movimientos, aumento de la presión ocular, dolor estomacal intenso, pérdida importante del apetito, contracción repentina de los músculos, debilidad, rigidez muscular, dificultad para orinar, latidos cardíacos rápidos o irregulares (aceleración, palpitaciones), dificultad para hablar, confusión, delirio, alucinaciones, convulsiones.

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

Algunos efectos adversos son muy frecuentes (probablemente afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

Somnolencia, cansancio, mareos, inquietud, aumento del apetito, boca seca, estreñimiento, visión borrosa, temblor, dolor de cabeza, náuseas, sudoración, aumento de peso, y problemas sexuales. Al comienzo del tratamiento, Anafranil® puede aumentar su sensación de ansiedad, pero este efecto desaparece en dos semanas.

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

Algunos efectos adversos son frecuentes (probablemente afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

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

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

Algunos efectos adversos pueden ser poco frecuentes (probablemente afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes)

Fiebre, aumento de la presión arterial.

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

Algunos efectos adversos son muy raros (probablemente afectan a menos de 1 cada 10.000 pacientes)

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

13



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

También se informaron (frecuencia desconocida)

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

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

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

¿Cómo conservar Anafranil®?

ANAFRANIL® RETARD Comprimidos Recubiertos: Conservar a menos de 30°C - Proteger de la humedad.

ANAFRANIL® DIVITABS Comprimidos Recubiertos Divisibles de Liberación Controlada: Conservar a menos de 30°C.

- No usar después de la fecha de vencimiento que figura en la caja.
- Conservar en el envase original.
- La sobredosis de este medicamento es particularmente peligrosa en niños.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

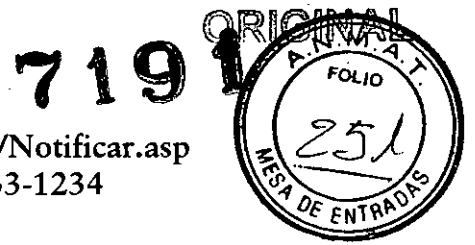
Presentaciones

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".

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

MS



<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - ARGENTINA
Director Técnico: Lucio Jeronic, Químico - Farmacéutico.

BPL: 28/02/2011.

MB


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado