

**Anafranil<sup>®</sup> e Anafranil<sup>®</sup> SR**  
**(cloridrato de clomipramina)**

Novartis Biociências SA

Drágeas

25 mg

e

Comprimidos revestidos de liberação lenta

75 mg

**ANAFRANIL® / ANAFRANIL® SR**  
**cloridrato de clomipramina****APRESENTAÇÕES****Anafranil®**

Drágeas. Embalagens com 20 drágeas de 25 mg.

**Anafranil® SR**

Comprimidos revestidos de liberação lenta. Embalagens com 20 comprimidos de 75 mg.

**VIA ORAL****Anafranil®****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS****Anafranil® SR****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Anafranil®**

Cada drágea contém 25 mg de cloridrato de clomipramina.

Excipientes: ácido esteárico, dióxido de silício, amido, hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de titânio, estearato de magnésio, glicerol, lactose monoidratada, óxido férrico amarelo, macrogol, povidona, copovidona, sacarose, talco e palmitato de cetila.

**Anafranil® SR**

Cada comprimido revestido divisível de liberação lenta contém 75 mg de cloridrato de clomipramina.

Excipientes: dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, estearato de cálcio, copolímero do ácido metacrílico, hipromelose, óleo de rícino polietoxilado, óxido férrico vermelho, dióxido de titânio, talco.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES****Adultos**

Estados depressivos de etiologia e sintomatologia variáveis:

- Depressão endógena, reativa, neurótica, orgânica, mascarada e suas formas involucionais;
- Depressão associada à esquizofrenia e transtornos da personalidade;
- Síndromes depressivas causadas por pré-senilidade ou senilidade, por condições dolorosas crônicas, e por doenças somáticas crônicas;
- Transtornos depressivos do humor de natureza psicopática, neurótica ou reativa;

Síndromes obsessivo-compulsivas;

Fobias e crises de pânico;

Cataplexia associada à narcolepsia;

Condições dolorosas crônicas;

Ejaculação precoce.

**Crianças e adolescentes**

Síndromes obsessivo-compulsivas.

Enurese noturna (apenas em pacientes acima de 5 anos de idade e desde que as causas orgânicas tenham sido excluídas).

Ao iniciar o tratamento com clomipramina para enurese noturna em crianças e adolescentes, deve-se avaliar cuidadosamente os benefícios frente aos riscos para os pacientes. Terapias alternativas potenciais devem ser consideradas.

Não existem dados clínicos disponíveis para crianças abaixo de 5 anos de idade.

Para crianças e adolescentes, não há evidências suficientes de segurança e eficácia de Anafranil® no tratamento de estados depressivos de etiologia e sintomatologia variáveis, fobias e crises de pânico, cataplexia associada à narcolepsia e condições dolorosas crônicas. Portanto, o uso de Anafranil® em crianças e adolescentes (de 0 a 17 anos de idade) nestas indicações não é recomendado.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Anafranil® atua na síndrome depressiva como um todo, incluindo especialmente aspectos típicos, tais como retardamento psicomotor, humor deprimido e ansiedade. A resposta clínica inicia-se normalmente após 2-3 semanas de tratamento.

Anafranil® também exerce um efeito específico na síndrome obsessivo-compulsiva, distinto de seu efeito antidepressivo.

Em dor crônica, com ou sem causas somáticas, Anafranil® atua presumivelmente pela facilitação da neurotransmissão de serotonina e noradrenalina.

Na ejaculação precoce, Anafranil® atua presumivelmente diminuindo os estímulos adrenérgicos que causam a ejaculação e aumentando os fatores que provocam o controle inibitório da ejaculação, principalmente a serotonina.

Desta forma, Anafranil® aumenta o tempo de latência para ejaculação devido à sua ação nos receptores alfa-adrenérgicos e colinérgicos e à inibição da recaptação da serotonina, envolvida na inibição da ejaculação.

### **Referências Bibliográficas**

1. Dodson LA, Bender FH, Barteaux JW. Review of cloipramine: an effective antiobsessional agent. Hosp Formul 1991;26:489-99. [126]
2. Eriksson E. Psychotropic and antinociceptive effects of antidepressants. Hypotheses regarding mode of action. In: Antidepressants in Chronic Pain Syndromes. Eberhard G, von Knorring L, Nilsson HL, editors. Proceedings from a symposium held at Hotel d'Angleterre, Copenhagen, 1988:73-80. [143]

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antidepressivo tricíclico. Inibidor da recaptação de noradrenalina e preferencialmente de serotonina (inibidores não seletivos da recaptação de monoamina). Código ATC: N06A A04.

#### **- Mecanismo de ação**

Acredita-se que a atividade terapêutica de Anafranil® esteja baseada em sua capacidade de inibir a recaptação neuronal de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) liberadas na fenda sináptica, sendo a inibição da recaptação de 5-HT o componente mais importante dessas atividades.

Anafranil® tem também um amplo espectro de ação farmacológica que inclui propriedades  $\alpha_1$ -adrenolítica, anticolinérgica, anti-histamínica e antissérotinérgica (bloqueador do receptor para 5-HT).

### **Efeitos farmacodinâmicos**

Anafranil® atua na síndrome depressiva como um todo, inclusive em características típicas particulares, tais como retardo psicomotor, humor deprimido e ansiedade. A resposta clínica geralmente se instala após 2-3 semanas de tratamento.

Anafranil® também exerce um efeito específico sobre o transtorno obsessivo-compulsivo, distinto de seus efeitos antidepressivos.

Na dor crônica, com ou sem causas somáticas, Anafranil® atua presumivelmente facilitando a neurotransmissão de serotonina e noradrenalina.

### **Propriedades farmacocinéticas**

#### **- Absorção**

Após administração oral, a clomipramina é completamente absorvida do trato gastrointestinal. A biodisponibilidade sistêmica da clomipramina inalterada é reduzida a cerca de 50% pelo metabolismo hepático de primeira passagem para o metabólito ativo *N*-desmetilclomipramina.

Após a administração de uma dose única da drágea de 25 mg e do comprimido revestido de liberação lenta de 75 mg, a média da concentração máxima no plasma ( $C_{\text{máx}}$ ) da clomipramina foi de  $63,37 \pm 12,71$  ng/mL ( $T_{\text{máx}}$   $4,83 \pm 0,39$  hr) e  $32,55 \pm 8,10$  ( $T_{\text{máx}}$   $9,00 \pm 1,81$  hr), respectivamente.

A dose diária de 75 mg, administrada tanto como 1 drágea de Anafranil® 25 mg três vezes ao dia, ou como 1 comprimido de Anafranil® SR 75 mg uma vez ao dia, produz concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio (steady-state) entre 20 a 175 ng/mL.

As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio (steady-state) do metabólito ativo *N*-desmetilclomipramina acompanham um padrão similar. Contudo, a uma dose de 75 mg de Anafranil® por dia, essas concentrações são 40 a 85% mais elevadas do que as de clomipramina.

#### **- Distribuição**

97,6% da clomipramina liga-se às proteínas plasmáticas. A clomipramina é extensamente distribuída pelo corpo, com volume de distribuição aparente de cerca de 12 a 17 litros/kg de peso corpóreo. No fluido cerebrospinal, a concentração é equivalente a cerca de 2% da concentração plasmática. A clomipramina passa para o leite materno em concentrações semelhantes às do plasma e atravessa a placenta.

### **- Metabolismo**

A via principal do metabolismo da clomipramina é a desmetilação para formar o metabólito ativo *N*-desmetilclomipramina. A *N*-desmetilclomipramina pode ser formada por várias enzimas P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. A clomipramina e a *N*-desmetilclomipramina são hidroxiladas para formar 8-hidroxiclomipramina ou 8-hidroxi-*N*-desmetilclomipramina. A atividade dos metabólitos 8-hidroxi não é definida in vivo. A clomipramina também é hidroxilada na posição 2 e a *N*-desmetilclomipramina pode ser posteriormente desmetilada para formar didesmetilclomipramina. Os 2- e 8-hidroxi metabólitos são excretados principalmente como glicuronídeos na urina. A eliminação dos componentes ativos, clomipramina e *N*-desmetilclomipramina, pela formação de 2- e 8-hidroxiclomipramina é catalisada pela CYP2D6.

### **- Eliminação**

A clomipramina é eliminada do sangue com uma meia-vida média de 21 h (de 12 a 36 h), e a *N*-desmetilclomipramina com uma meia-vida média de 36 h.

Cerca de dois terços de uma dose única de clomipramina são excretados na urina, sob a forma de conjugados solúveis em água, e aproximadamente um terço nas fezes. A quantidade de clomipramina inalterada e de desmetilclomipramina excretada na urina é de cerca de 2% e 0,5% da dose administrada, respectivamente.

### **Efeito dos alimentos**

Comida não tem impacto significativo sobre a farmacocinética da clomipramina. Um ligeiro atraso no início da absorção pode ser observado com a administração de Anafranil® com alimentos.

### **Proporcionalidade de dose**

O fármaco segue a farmacocinética dose-proporcional ao longo de um intervalo de dose de 25 a 150 mg.

### **Efeito da idade**

Em pacientes idosos, a clomipramina tem depuração relativa baixa em comparação com pacientes adultos mais jovens. Há relatos de atingir um estado estacionário terapêutico com doses mais baixas do que a relatada em pacientes de meia-idade. A clomipramina deve ser usada com precaução em pacientes idosos.

### **Insuficiência renal**

Não há relatos específicos descrevendo a farmacocinética do fármaco em pacientes com insuficiência renal. Embora o fármaco seja excretado como metabólitos inativos na urina e fezes, o acúmulo de metabólitos inativos pode posteriormente resultar no acúmulo do fármaco e seu metabólito ativo. Em insuficiência renal moderada e grave, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento.

### **Insuficiência hepática**

A clomipramina é extensivamente metabolizada no fígado pelo CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2, e o comprometimento hepático pode ter impacto na sua farmacocinética. Em pacientes com insuficiência hepática, a clomipramina deve ser administrada com cautela.

### **Sensibilidade étnica**

Embora o impacto da sensibilidade étnica e racial na farmacocinética da clomipramina não tenha sido estudado extensivamente, o metabolismo da clomipramina e do seu metabólito ativo é governado por fatores genéticos que levam ao metabolismo pobre e extenso do fármaco e de seu metabólito. O metabolismo da clomipramina na população caucasiana não pode ser extrapolado para os asiáticos, em especial, japoneses e chineses, devido às diferenças acentuadas no metabolismo da clomipramina entre estes dois grupos étnicos.

### **Formulação de liberação sustentada**

A liberação sustentada de clomipramina da formulação de liberação lenta de Anafranil® proporciona um perfil farmacocinético mais suave, mantendo as concentrações plasmáticas terapêuticas por mais de 24 horas. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em média cerca de 9 horas após a dose. Após a administração de 75 mg de clomipramina de formulação de liberação lenta, a  $C_{\text{máx}}$  observada é a metade dos níveis de concentração máxima atingida após a administração de comprimidos de 25 mg, três vezes ao dia. No entanto, a exposição total permanece inalterada. Após a administração múltipla de formulação de liberação sustentada, os níveis de  $C_{\text{min}}$  e  $C_{\text{máx}}$  atingidos no estado estacionário estão dentro do intervalo terapêutico. Os comprimidos de liberação lenta são bioequivalentes com drágeas e cápsulas.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

### **Toxicidade de dose repetida**

Fosfolipidose e alterações testiculares, comumente associadas aos compostos tricíclicos, foram observadas com o cloridrato de clomipramina em doses  $\geq 10$  vezes maiores do que a dose diária humana máxima recomendada (DMHR).

#### **Toxicidade reprodutiva**

Nenhum efeito adverso sobre o desempenho reprodutivo, incluindo fertilidade masculina e feminina, foi observado em ratos com doses orais de até 24 mg/kg.

Nenhum efeito teratogênico foi detectado em camundongos, ratos e coelhos, em doses de até 100, 50, e 60 mg/kg, respectivamente.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Conhecida hipersensibilidade à clomipramina ou a qualquer um dos excipientes, ou sensibilidade cruzada a antidepressivos tricíclicos do grupo dos dibenzazepínicos.

Anafranil® não deve ser administrado em associação, 14 dias antes ou 14 dias após o tratamento com um inibidor da MAO (vide “Interações medicamentosas”). O tratamento concomitante com inibidores reversíveis seletivos da MAO-A, como a moclobemida, está também contraindicado.

Infarto do miocárdio recente.

Síndrome congênita do QT prolongado.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Risco de suicídio**

O risco de suicídio é inerente à depressão grave e pode persistir até que ocorra remissão significativa. Pacientes com distúrbios depressivos, tanto adultos quanto pediátricos, podem apresentar piora da depressão e/ou comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos, se estiverem ou não sob medicação antidepressiva. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamento e comportamento suicida em estudos de curta duração em crianças, adolescentes e jovens adultos com menos de 25 anos com distúrbios depressivos e outros distúrbios psiquiátricos.

Todos os pacientes em tratamento com Anafranil® em qualquer indicação, devem ser observados com atenção quanto à piora do quadro clínico, comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos (vide “Reações adversas”), especialmente durante a fase inicial do tratamento ou na troca de dosagens do medicamento.

As modificações de esquema terapêutico, incluindo a possível descontinuação do medicamento, devem ser consideradas nesses pacientes, especialmente se forem alterações graves no quadro clínico, de início repentino, ou ainda, se não fizer parte dos sintomas apresentados pelo paciente (vide também “Descontinuação do tratamento”).

Famíliares e cuidadores de pacientes adultos e pediátricos em tratamento com antidepressivos tanto nas indicações psiquiátricas quanto nas não psiquiátricas, devem estar atentos quanto à necessidade de monitorá-los nas situações de emergência decorrentes do aparecimento de outros sintomas psiquiátricos (vide “Reações adversas”) ou decorrentes do comportamento suicida, e relatar tais sintomas imediatamente ao médico.

As prescrições de Anafranil® devem corresponder à menor quantidade de drágeas ou comprimidos de liberação lenta consistente com o bom gerenciamento dos sintomas do paciente, para que o risco de superdose seja reduzido. Tem sido relatado que Anafranil® está associado a menor número de óbitos após superdose do que outros antidepressivos tricíclicos.

##### **Outros efeitos psiquiátricos**

Muitos dos pacientes portadores de transtorno de pânico apresentam intensificação dos sintomas de ansiedade no início do tratamento com Anafranil® (vide “Posologia e modo de usar”). Esse aumento paradoxal do quadro de ansiedade é mais pronunciado durante os primeiros dias de tratamento e, em geral, diminui dentro de duas semanas.

Foi observada ocasionalmente indução de psicose em pacientes com esquizofrenia que utilizaram antidepressivos tricíclicos.

Foram também relatados episódios hipomaniacos e maniacos durante a fase depressiva em pacientes com transtornos cíclicos do humor, que recebem tratamento com um antidepressivo tricíclico.

Em tais casos, pode ser necessário reduzir a dose de Anafranil® ou retirá-lo e administrar um agente antipsicótico. Após diminuição de tais episódios, pode ser retomada, se necessário, uma terapia com baixa dose de Anafranil®.

Em pacientes predispostos, os antidepressivos tricíclicos podem induzir psicose (delírios), particularmente à noite. Esta desaparece em poucos dias após a descontinuação do tratamento.

##### **Distúrbios cardíacos e vasculares**

Anafranil® deve ser administrado com especial cuidado a pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente os portadores de insuficiência cardiovascular, distúrbios de condução (ex.: bloqueio atrioventricular graus I a III) ou arritmias. A monitoração da função cardíaca e ECG estão indicadas em tais pacientes.

Pode haver um risco de prolongamento do intervalo QTc e “torsades de pointes”, particularmente com doses de clomipramina superiores às terapêuticas ou com concentrações plasmáticas superiores às concentrações terapêuticas,

como ocorre nos casos de medicação concomitante com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação noradrenérgica e de serotonina (ISRSNas). Portanto, a administração concomitante de medicamentos que podem causar acúmulo de clomipramina deve ser evitada. Da mesma forma, a administração concomitante de medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc deve ser evitada (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”). Está estabelecido que a hipocalcemia é um fator de risco para o prolongamento do intervalo QTc e “torsades de pointes”. Desta maneira a hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com Anafranil® (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”). Antes do início do tratamento com Anafranil®, é aconselhável verificar a pressão arterial do paciente, uma vez que indivíduos com hipotensão postural ou níveis tensionais instáveis poderão sofrer uma queda na pressão arterial.

### **Síndrome da serotonina**

Devido ao risco de toxicidade serotoninérgica, é aconselhável a aderência às doses recomendadas. A síndrome da serotonina, com sintomas como hiperpirexia, mioclonia, agitação, convulsão, delírio e coma, podem possivelmente ocorrer quando a clomipramina é administrada com comedicações serotoninérgicas como ISRSs e ISRSNas, antidepressivos tricíclicos ou lítio (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”). Antes e após o tratamento com fluoxetina, um período de washout (intervalo) de duas a três semanas é aconselhável.

### **Convulsões**

Sabe-se que os antidepressivos tricíclicos diminuem o limiar de convulsão. Portanto, Anafranil® deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com epilepsia e outras predisposições tais como danos cerebrais de etiologia variada, uso concomitante de neurolépticos, abstinência de álcool ou medicamentos com propriedades anticonvulsivantes (ex.: benzodiazepínicos). A ocorrência de convulsões parece ser dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada de Anafranil® não deve ser excedida.

Como ocorre com outros antidepressivos tricíclicos, Anafranil® somente poderá ser administrado com terapia eletroconvulsiva sob cuidadosa supervisão.

### **Efeitos anticolinérgicos**

Por suas propriedades anticolinérgicas, Anafranil® deve ser utilizado com cuidado em pacientes com história de pressão intraocular aumentada, glaucoma de ângulo agudo ou retenção urinária (ex.: doenças da próstata).

O lacrimejamento reduzido e o acúmulo de secreções mucoides causados pelas propriedades anticolinérgicas dos antidepressivos tricíclicos, podem acarretar danos ao epitélio da córnea em pacientes com lentes de contato.

### **Populações de tratamento específico**

Recomenda-se cautela ao administrar antidepressivos tricíclicos a pacientes com doença hepática grave e tumores da medula adrenal (ex.: feocromocitoma, neuroblastoma), nos quais o fármaco poderá provocar crises hipertensivas.

Cautela também é indicada em pacientes portadores de hipertireoidismo ou em pacientes em tratamento concomitante com agentes tireoideanos, pela possibilidade de toxicidade cardíaca.

Em pacientes com doenças hepáticas e renais recomenda-se monitoração periódica dos níveis das enzimas hepáticas e função renal.

Requer-se cuidado em pacientes com constipação crônica. Antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, especialmente em pacientes idosos e/ou acamados (vide “Advertências e precauções - Pacientes idosos”).

Em pacientes idosos, os antidepressivos tricíclicos podem provocar psicose farmacogênicas (delírios), especialmente à noite. Estas desaparecem dentro de poucos dias da retirada do medicamento.

A monitoração da função cardíaca e do ECG é indicada em pacientes idosos.

Aumento de cáries dentárias tem sido relatado durante tratamentos prolongados com antidepressivos tricíclicos.

Verificações dentárias regulares são, portanto, recomendáveis durante tratamentos prolongados.

Dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes referentes ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e comportamental não estão disponíveis.

### **Contagem de células brancas do sangue**

Embora alterações na contagem das células brancas sanguíneas tenham sido relatadas com Anafranil®, apenas em casos isolados, a contagem periódica de células sanguíneas e monitoração de sintomas tais como febre e garganta inflamada são requeridas, especialmente durante os primeiros meses da terapia e durante tratamentos prolongados.

### **Anestesia**

Antes de anestesia local ou geral, o anestesiista deve ser avisado de que o paciente tem utilizado Anafranil® (vide “Interações medicamentosas”).

### **Descontinuação do tratamento**

A retirada abrupta da medicação deve ser evitada pelas possíveis reações adversas. Caso seja decidido descontinuar o tratamento, a medicação deve ser reduzida gradualmente, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode estar associada a determinados sintomas (vide “Reações adversas”).

#### **Lactose e sacarose**

Anafranil® drágeas contém lactose e sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, intolerância à frutose, deficiência grave de lactase, insuficiência de sacarase-isomaltase ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar Anafranil® drágeas.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

#### **Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade**

##### **- Mulheres com potencial para engravidar**

Não há dados que fundamentam as recomendações especiais para mulheres em idade fértil.

##### **- Gravidez**

Há uma quantidade limitada de dados sobre o uso de Anafranil® em mulheres grávidas que indica um potencial de prejudicar o feto ou causar malformação congênita. Anafranil® deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial superar o risco potencial para o feto.

Recém-nascidos cujas mães receberam antidepressivos tricíclicos até o parto apresentaram, durante as primeiras horas ou os primeiros dias, sintomas de abstinência do fármaco tais como dispneia, letargia, cólica, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão, tremor/espasmos/convulsões. Para se evitar a ocorrência desses sintomas, o tratamento com Anafranil® deverá, se possível, ser gradualmente descontinuado pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o parto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **- Lactação**

Como a substância ativa é excretada através do leite materno, os recém-nascidos não deverão ser amamentados ou o tratamento deverá ser gradualmente descontinuado durante a fase de amamentação.

##### **- Fertilidade**

Nenhum efeito adverso sobre o desempenho reprodutivo, incluindo a fertilidade masculina e feminina, foram observados nos ratos em doses orais até 24 mg/kg. Nenhum efeito teratogênico foi detectado em camundongos, ratos e coelhos em doses até 100, 50 e 60 mg/kg, respectivamente (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Não houve interação entre o uso crônico de contraceptivos orais (15 ou 30 microgramas de etinilestradiol diariamente) e Anafranil® (25 mg por dia) documentada (vide “Interações medicamentosas”).

#### **Pacientes idosos**

Em pacientes predispostos e em pacientes idosos, os antidepressivos tricíclicos podem induzir psicose (delírios), particularmente à noite. Esta desaparece em poucos dias após a descontinuação do tratamento.

Requer-se cuidado em pacientes com constipação crônica. Antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, especialmente em pacientes idosos e/ou acamados (vide “Advertências e precauções”).

A monitoração da função cardíaca e ECG estão indicadas em pacientes idosos. Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psiquiátricas graves, a administração de Anafranil® deverá ser suspensa.

#### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Pacientes sob tratamento com Anafranil® devem ser alertados sobre a possível ocorrência de visão embaçada e outros sintomas relacionados ao sistema nervoso e psiquiátrico, tais como sonolência, distúrbios da atenção, confusão, desorientação, agravamento da depressão, delírio, etc (vide “Reações adversas”). Na presença de tais efeitos, os pacientes não devem dirigir, operar máquinas ou executar qualquer atividade que requeira estado de vigilância. Os pacientes devem também ser alertados de que o álcool ou outras drogas podem potencializar esses efeitos (vide “Interações medicamentosas”).

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações resultando em contraindicações**

- **Inibidores da MAO:** não administrar Anafranil® por pelo menos 2 semanas após a interrupção de tratamento com inibidores da MAO (há risco de sintomas graves, tais como crise hipertensiva, hiperpirexia, e os sintomas consistentes com a síndrome da serotonina como mioclonia, crise de agitação, delírio e coma). Inibidores da MAO, que também são potentes inibidores de CYP2D6 in vivo, como a moclobemida, são contraindicados na administração concomitante com clomipramina (vide “Contraindicações”). O mesmo se aplica na administração de um inibidor da MAO após tratamento prévio com Anafranil®. Nesses casos, o tratamento com Anafranil® ou com um inibidor da MAO deverá ser inicialmente administrado em pequenas doses e gradualmente aumentado e seus efeitos monitorados (vide “Contraindicações”).

Há evidências que sugerem que Anafranil® pode ser administrado 24 horas após um inibidor reversível da MAO-A, tal como a moclobemida, mas o período de washout (intervalo) de duas semanas deve ser observado se um inibidor da MAO-A for administrado após a utilização de Anafranil®.

#### **Interações resultando em uso concomitante não recomendado**

- **Antiarrítmicos** (como quinidina e propafenona): são potentes inibidores de CYP2D6, não devem ser usados em associação com antidepressivos tricíclicos.

- **Diuréticos:** os diuréticos podem levar a hipocalemia, que aumenta alternadamente o risco de prolongamento do intervalo QTc e “torsades de pointes”. A hipocalemia deve, portanto ser tratada antes da administração de Anafranil® (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

- **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS):** são inibidores de CYP2D6, como fluoxetina, paroxetina ou sertralina e de outros incluindo CYP1A2 e CYP2C19 (ex.: fluvoxamina), também podem aumentar as concentrações plasmáticas de clomipramina, com os efeitos adversos correspondentes. Os níveis séricos de clomipramina no estado de equilíbrio (steady-state) aumentaram aproximadamente 4 (quatro) vezes com a administração concomitante de fluvoxamina, *N*-desmetilclomipramina diminuiu em aproximadamente 2 (duas) vezes. Em adição, a comedicação com ISRSs pode levar a efeitos aditivos no sistema serotoninérgico (vide “Agentes serotoninérgicos”). Vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

- **Agentes serotoninérgicos:** a síndrome da serotonina pode possivelmente ocorrer quando a clomipramina é administrada com comedicações serotoninérgicas como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação noradrenérgica e da serotonina (ISRSNas), antidepressivos tricíclicos ou lítio (vide “Posologia e modo de usar” e Advertências e precauções”). Antes e após o tratamento com fluoxetina um período de washout (intervalo) de duas a três semanas é aconselhável.

#### **Interações a serem consideradas**

##### **Interações resultando em aumento do efeito de Anafranil®**

A administração concomitante de inibidores de CYP2D6 pode levar a um aumento na concentração dos dois componentes ativos, em até aproximadamente 3 (três) vezes em pacientes com um fenótipo metabolizador extensivo de debrisoquina/esparteína, convertendo-os a um fenótipo metabolizador pobre. Espera-se que a administração concomitante de inibidores de CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 aumente as concentrações de clomipramina e diminua as concentrações de *N*-desmetilclomipramina, não afetando necessariamente a farmacologia geral.

- **Terbinafina:** a coadministração de Anafranil® com terbinafina oral antifúngica, um potente inibidor da CYP2D6, pode resultar na exposição aumentada e acúmulo da clomipramina e de seu metabólito *N*-demetilado. Portanto, ajustes de dose de Anafranil® podem ser necessários quando coadministrado com terbinafina.

- **Cimetidina:** a administração concomitante com o antagonista de receptor de histamina<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>), cimetidina (inibidor de várias enzimas do citocromo P450, incluindo CYP2D6, CYP3A4) pode aumentar as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos, dos quais a dose deve, portanto, ser reduzida.

- **Contraceptivos orais:** não foi documentada nenhuma interação entre o uso crônico de contraceptivos orais (15 ou 30 microgramas de etinilestradiol diariamente) e Anafranil® (25 mg diariamente). Estrógenos não são conhecidos como inibidores de CYP2D6, a principal enzima envolvida no clearance (depuração) da clomipramina, e, portanto nenhuma interação é esperada. Entretanto, em alguns casos foram observados efeitos colaterais e resposta terapêutica aumentados com altas doses de estrógenos (50 microgramas diários) e o antidepressivo tricíclico imipramina, não sendo clara a relevância desses casos para a clomipramina e regimes de baixas doses de estrógenos. É recomendado o monitoramento da resposta terapêutica dos antidepressivos tricíclicos com regimes de altas doses de estrógeno (50 microgramas diários), e o ajuste de dose pode ser necessário.

- **Antipsicóticos:** a administração concomitante de antipsicóticos (ex.: fenotiazinas) pode resultar em níveis plasmáticos aumentados de antidepressivos tricíclicos, limiar de convulsão mais baixo e convulsões. A combinação com tioridazina pode produzir arritmias cardíacas graves.

- **Metilfenidato:** também pode aumentar as concentrações de antidepressivos tricíclicos por inibir potencialmente seu metabolismo e uma redução da dose do antidepressivo tricíclico pode ser necessária.

- **Valproato:** a administração concomitante de valproato com clomipramina pode causar a inibição da CYP2C e/ou enzimas UGT, resultando em aumento dos níveis séricos da clomipramina e desmetilclomipramina.

- **Toranja, suco de toranja (grapefruit), ou suco de cranberry:** a administração concomitante de Anafranil® com toranja, suco de toranja, ou suco de cranberry pode aumentar as concentrações plasmáticas de clomipramina.



**Interações, resultando em diminuição do efeito do Anafranil®**

- **Rifampicina:** indutor de CYP3A e CYP2C, pode diminuir as concentrações de clomipramina se administrada concomitante com medicamentos conhecidos por induzir as enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19, podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia de Anafranil®.
- **Anticonvulsivantes:** indutores de CYP3A e CYP2C, por exemplo barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, podem diminuir as concentrações de clomipramina se administrados concomitante com medicamentos conhecidos por induzir as enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19, podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia de Anafranil®.
- **Cigarro:** indutores conhecidos de CYP1A2 (ex.: nicotina/componentes do cigarro) diminuem as concentrações plasmáticas de fármacos tricíclicos. Em fumantes, as concentrações plasmáticas de clomipramina no estado de equilíbrio (steady-state) estavam 2 (duas) vezes diminuídas comparadas com não fumantes (não houve alterações na *N*-desmetilclomipramina).
- **Colestipol e colestiramina:** a administração concomitante de resinas de troca iônica como a colestiramina ou colestipol podem reduzir os níveis plasmáticos de clomipramina. O escalonamento da dose de clomipramina e resinas, de modo que o medicamento seja administrado pelo menos 2 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas, é recomendado.
- **Erva de São João:** a administração concomitante de Anafranil® com a erva de São João durante o tratamento pode diminuir as concentrações plasmáticas de clomipramina.

**Interações que afetam outros medicamentos**

- **Agentes anticolinérgicos:** antidepressivos tricíclicos podem potencializar os efeitos desses fármacos (ex.: fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, anti-histamínicos, atropina, biperideno) nos olhos, sistema nervoso central, intestino e bexiga.
- **Agentes antiadrenérgicos:** Anafranil® pode diminuir ou anular o efeito anti-hipertensivo de bloqueadores de neurônios adrenérgicos, tais como guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfametildopa. Pacientes que necessitam de medicação para hipertensão deverão, portanto, ser tratados com anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente (ex.: vasodilatadores ou betabloqueadores).
- **Depressores do SNC:** os antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito do álcool e de outras substâncias depressoras centrais (ex.: barbitúricos, benzodiazepínicos ou anestésicos gerais).
- **Medicamentos simpatomiméticos:** Anafranil® pode potencializar os efeitos cardiovasculares de simpatomiméticos, tais como adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ex.: anestésicos locais).
- **Anticoagulantes:** alguns antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de medicamentos cumarínicos como varfarina, e isto pode se dar através da inibição de seu metabolismo (CYP2C9). Não há evidência da capacidade da clomipramina em inibir o metabolismo dos anticoagulantes, como a varfarina, entretanto, o monitoramento cuidadoso da protrombina plasmática é aconselhável para essa classe de fármaco. A clomipramina é também um inibidor *in vitro* ( $K_i = 2,2$  microM) e *in vivo* da atividade de CYP2D6 (oxidação da esparteína) e portanto, pode causar concentrações aumentadas de compostos administrados concomitantemente que são primariamente depurados pelo CYP2D6 em metabolizadores extensivos.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O prazo de validade de Anafranil® é de 18 meses a partir da data de fabricação. Anafranil® drágeas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade de Anafranil® SR é de 36 meses a partir da data de fabricação. Anafranil® SR deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas**

**Anafranil® 25 mg:** drágeas redondas e biconvexas de coloração amarelo claro.

**Anafranil® SR 75 mg:** comprimido envernizado rosa, oblongo, biconvexo, com sulco de partição.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR****Modo de administração**

O método de administração oral deve ser adaptado às condições individuais de cada paciente. Os comprimidos revestidos divisíveis de liberação lenta podem ser divididos pela metade, permitindo que a dose seja adaptada individualmente, mas eles não devem ser mastigados.

Anafranil® e Anafranil® SR podem ser administrados com ou sem alimentos.

A clomipramina é completamente absorvida do trato gastrointestinal. As drágeas e os comprimidos de liberação controlada possuem equivalência bioquímica com respeito às quantidades absorvidas.

Durante a administração oral de doses diárias constantes de Anafranil®, as concentrações sanguíneas do estado de equilíbrio (steady-state) da clomipramina apresentam elevada variabilidade entre pacientes. A dose diária de 75 mg, administrada tanto como 1 drágea de Anafranil® 25 mg três vezes ao dia, ou como 1 comprimido de Anafranil® SR 75 mg uma vez ao dia, produz concentrações sanguíneas do estado de equilíbrio (steady-state) entre 20 a 175 ng/mL.

### **Posologia**

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com Anafranil® (vide “Advertências e precauções”).

A dose deve ser adaptada individualmente de acordo com as condições do paciente. O objetivo é atingir um efeito ótimo utilizando a menor dose, devendo a dose ser aumentada com cautela.

Após a resposta ter sido obtida, a terapia de manutenção deve ser continuada na dose ideal para evitar recaída. Pacientes com história de depressão recorrente requerem tratamento de manutenção por um longo período. A duração do tratamento de manutenção e a necessidade de tratamento adicional devem ser revistos periodicamente.

Como precaução contra possível prolongamento QTc e toxicidade serotoninérgica, recomenda-se a adesão às doses recomendadas de Anafranil® e qualquer aumento na dose deve ser feito com precaução caso medicamentos que prolongam o intervalo QT ou outros agentes serotoninérgicos sejam coadministrados (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

A interrupção abrupta do tratamento com Anafranil® deve ser evitada por causa dos possíveis sintomas de abstinência.

Portanto, a dosagem deve ser interrompida gradualmente após o uso regular de longa duração, e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quando o tratamento com Anafranil® é interrompido.

Formulações de liberação imediata (drágeas) e comprimidos de liberação lenta podem ser utilizados indistintamente em doses equivalentes.

### **Depressão, síndrome obsessivo-compulsiva e fobias:**

Iniciar o tratamento com 50-75 mg/dia (1 drágea de 25 mg, 2 a 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de Anafranil® SR de 75 mg uma vez ao dia - preferencialmente à noite). Aumentar a posologia diária gradualmente, por exemplo, 25 mg nos primeiros dias (dependendo de como o medicamento for tolerado) para 100-150 mg (4-6 drágeas de 25 mg ou 2 comprimidos de 75 mg) durante a primeira semana de tratamento. Em casos graves, a posologia poderá ser aumentada até um máximo de 250 mg por dia. Uma vez constatada melhora nítida, ajustar a posologia diária para um nível de manutenção entre 50-100 mg (2 a 4 drágeas de 25 mg ou 1 comprimido de Anafranil® SR de 75 mg).

### **Ataques de pânico, agorafobia:**

Iniciar com 10 mg ao dia. Dependendo de como o medicamento for tolerado, a posologia poderá ser aumentada até que a resposta desejada seja obtida. A posologia diária requerida tem grande variação de paciente para paciente e situa-se entre 25 e 100 mg (1 a 4 drágeas de 25 mg). Se necessário, a posologia poderá ser aumentada para 150 mg (2 comprimidos de 75 mg). Recomenda-se não descontinuar o tratamento antes de decorridos 6 meses e, durante esse período, a dose de manutenção deverá ser lentamente reduzida.

### **Cataplexia acompanhando narcolepsia:**

Dose diária de 25 a 75 mg.

### **Condições dolorosas crônicas:**

A posologia deverá ser ajustada individualmente (10 - 150 mg ao dia), considerando-se que o paciente pode estar recebendo terapia com analgésicos concomitantemente (e a possibilidade de redução da utilização de analgésicos).

### **Ejaculação precoce:**

A posologia deve ser ajustada individualmente, sendo recomendado iniciar com 1 drágea de 25 mg. Se necessário, aumentar a dose para 50 mg após 2 semanas. A dose ideal de manutenção situa-se entre 25-50 mg/dia, podendo ser administrada em uma administração à noite ou 2 vezes ao dia.

### **Posologia em populações especiais**

#### **- População geriátrica**

Os pacientes idosos geralmente apresentam uma resposta mais forte a Anafranil® que pacientes de faixas etárias intermediárias, Anafranil® deve ser utilizado com precaução em pacientes idosos e as doses devem ser aumentadas com cautela. Iniciar o tratamento com 10 mg ao dia. Aumentar gradualmente a posologia até uma dose ideal de 30 - 50 mg diários, o que deverá ser alcançado após cerca de 10 dias e, então, mantido até o final do tratamento.

#### **- Crianças e adolescentes**

Os adolescentes geralmente apresentam uma resposta mais forte a Anafranil<sup>®</sup> que pacientes de faixas etárias intermediárias. Anafranil<sup>®</sup> deve ser utilizado com precaução em adolescentes e as doses devem ser aumentadas com cautela.

#### **- Síndromes obsessivo-compulsivas**

A dose inicial é de 25 mg ao dia e deve ser gradualmente aumentada (também administrada em doses divididas) durante as duas primeiras semanas, conforme tolerado, até uma dose máxima diária de 3 mg/kg ou 100 mg, devendo ser escolhida a menor. Em seguida a dose pode ser aumentada gradualmente durante as próximas semanas até uma dose máxima de 3 mg/kg ou 200 mg, devendo ser escolhida a menor.

#### **- Enurese noturna**

A dose diária inicial, para a primeira semana, para crianças com idade:

- entre 5-8 anos é de 20-30 mg;
- entre 9-12 anos, 25-50 mg (1-2 drágeas de 25 mg);
- acima de 12 anos de idade, 25-75 mg (1-3 drágeas de 25 mg).

Posteriormente, as doses mais elevadas podem ser administradas aos pacientes que não respondem adequadamente às menores doses. As drágeas normalmente deverão ser administradas em dose única após o jantar, entretanto, no caso de crianças que urinam na cama no início da noite, parte da dose deverá ser antecipada para cerca de 4 horas da tarde. Assim que a resposta desejada tenha sido atingida, o tratamento deverá continuar (por 1-3 meses), com a redução gradual da dose de manutenção.

Não existem dados clínicos disponíveis para crianças abaixo de 5 anos de idade.

#### **- Insuficiência renal**

Anafranil<sup>®</sup> deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

#### **- Insuficiência hepática**

Anafranil<sup>®</sup> deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência hepática (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

**Anafranil<sup>®</sup> e Anafranil<sup>®</sup> SR não devem ser mastigados.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

As reações adversas são geralmente leves e transitórias, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou com a redução da dosagem. Elas não estão sempre correlacionadas com os níveis plasmáticos do fármaco ou com a dosagem. Frequentemente é difícil distinguir-se certos efeitos adversos de sintomas da depressão tais como fadiga, distúrbios do sono, agitação, ansiedade, constipação e boca seca.

Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psiquiátricas graves, a administração de Anafranil<sup>®</sup> deverá ser suspensa.

As reações adversas estão classificadas por incidência, com as mais frequentes em primeiro, utilizando-se o seguinte critério: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados. As reações adversas abaixo são baseadas em resultados de estudos clínicos, bem como de relatórios de pós-comercialização.

#### **Distúrbios no sangue e sistema linfáticos**

Muito rara: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia.

#### **Distúrbios cardíacos**

Comum: taquicardia sinusal, palpitações, hipotensão ortostática, alterações clinicamente irrelevantes do ECG em pacientes sem doença cardíaca (ex.: alterações da onda T e do segmento ST).

Incomum: arritmias, aumento da pressão arterial.

Muito rara: distúrbios da condução (ampliação do complexo QRS, intervalo QT prolongado, alterações PQ, bloqueio do feixe atrioventricular, “torsade de pointes”, particularmente em pacientes com hipocalemia).

#### **Distúrbios no ouvido e labirinto**

Comum: zumbido.

#### **Distúrbios endocrinológicos**

Muito rara: secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD).

#### **Distúrbios no olho**

Muito comum: alterações da acomodação visual, visão borrada.

Comum: midríase.

Muito rara: glaucoma.

**Distúrbios gastrintestinais**

Muito comum: náusea, boca seca, constipação.

Comum: vômito, distúrbios gastrointestinais, diarreia.

**Distúrbios gerais e condições no local de administração**

Muito comum: fadiga.

Muito rara: edema (local ou generalizado), alopecia, hiperpirexia.

**Distúrbios hepatobiliares**

Muito rara: hepatite com ou sem icterícia.

**Distúrbios no sistema imunológico**

Muito rara: reações anafiláticas/ anafilactoides, incluindo hipotensão.

**Laboratoriais**

Muito comum: aumento de peso.

Comum: aumento das transaminases.

Muito rara: eletroencefalograma anormal.

**Distúrbios no metabolismo e nutrição**

Muito comum: aumento do apetite.

Comum: diminuição do apetite.

**Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecidos conjuntivos**

Comum: fraqueza muscular.

**Distúrbios no sistema nervoso**

Muito comum: tontura, tremores, cefaleia e mioclonia, sonolência.

Comum: distúrbios da fala, parestesia, hipertonía, disgeusia, déficit de memória, distúrbio de atenção.

Incomum: convulsões, ataxia.

Muito raro: síndrome neuroléptica maligna.

**Distúrbios psíquicos**

Muito comum: inquietação.

Comum: estado de confusão, desorientação, alucinações (particularmente em pacientes idosos e em pacientes portadores da doença de Parkinson), ansiedade, agitação, distúrbios do sono, mania, hipomania, agressividade, despersonalização, agravamento da depressão, insônia, pesadelos, delírio.

Incomum: ativação de sintomas psicóticos.

**Distúrbios renais e urinários**

Muito comum: distúrbios da micção.

Muito rara: retenção urinária.

**Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas**

Muito comum: distúrbios da libido, disfunção erétil.

Comum: galactorreia, aumento do volume das mamas.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal**

Comum: bocejos.

Muito rara: alveolite alérgica (pneumonite) com ou sem eosinofilia.

**Distúrbios na pele e tecido subcutâneo**

Muito comum: hiperidrose

Comum: dermatites alérgicas (erupção cutânea - rash, urticária), reação de fotossensibilidade, prurido.

Muito rara: púrpura.

**Distúrbios vasculares**

Comum: fogachos (ondas de calor).

**Reações adversas adicionais de relatos espontâneos pós-comercialização**

As seguintes reações adversas foram identificadas com Anafranil® oral com base em relatos espontâneos pós-comercialização. Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente, a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de modo confiável.

**Distúrbios no sistema nervoso**

Frequência desconhecida: síndrome da serotonina, distúrbios extrapiramidais (incluindo acatisia e discinesia tardia).

**Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecido conjuntivo**

Frequência desconhecida: rabdomiólise (como uma complicação da síndrome neuroléptica maligna).

**Distúrbios no sistema reprodutor e nas mamas**

Frequência desconhecida: falha na ejaculação, ejaculação atrasada.

**Laboratoriais**

Frequência desconhecida: aumento da prolactina no sangue.

**Sintomas da descontinuação do tratamento**

Os sintomas a seguir ocorrem comumente após a interrupção abrupta do tratamento ou após redução de dose: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, insônia, cefaleia, nervosismo e ansiedade (vide “Advertências e precauções”).

**Fratura óssea**

Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade, mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

**População geriátrica (65 anos de idade ou mais)**

Os pacientes idosos são particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos ou cardiovasculares. A capacidade destes pacientes de metabolizar e eliminar fármacos pode estar diminuída, levando a um risco de elevadas concentrações plasmáticas nas doses terapêuticas (vide “Advertências e precauções - Pacientes idosos”).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Os sinais e sintomas de superdose com Anafranil® são similares aos relatados com outros antidepressivos tricíclicos. Anormalidades cardíacas e distúrbios neurológicos são as principais complicações. A ingestão acidental de qualquer quantidade por crianças deve ser tratada como séria e potencialmente fatal.

Casos raros de farmacobezoar de gravidade variável, incluindo desfechos fatais, foram relatados em associação com a superdose de Anafranil® SR de liberação lenta. O farmacobezoar é radiopaco, facilitando a confirmação radiológica (raios-X ou tomografia computadorizada), mas não se pode excluir o diagnóstico. A formação de farmacobezoar pode causar a liberação lenta mas contínua da clomipramina, e sua absorção pode levar a complicações de superdose, incluindo a morte, horas após a ingestão do medicamento e do tratamento inicial com lavagem gástrica e carvão ativado. Uma vez que a lavagem gástrica pode ser ineficaz e os níveis de fármaco sistêmico podem aumentar ainda mais, deve-se considerar a remoção física do farmacobezoar por endoscopia ou cirurgia em pacientes selecionados. Uma vez que estes casos são raros, não há dados clínicos suficientes sobre o tratamento ideal, que deve levar em conta o tamanho e a localização do farmacobezoar, os sintomas do paciente e as condições e os níveis do fármaco.

**Sinais e sintomas**

Os sintomas geralmente aparecem dentro de 4 horas após a ingestão e atingem a severidade máxima em 24 horas. Em virtude da absorção retardada (efeito anticolinérgico), meia-vida longa e ciclo entero-hepático do fármaco, o paciente estará em risco por até 4-6 dias.

Os seguintes sinais e sintomas poderão ser observados:

**Sistema nervoso central**

Sonolência, estupor, coma, ataxia, inquietação, agitação, reflexos alterados, rigidez muscular, movimentos coreoatetoides, convulsões. Além disso, podem ser observados sintomas consistentes com a síndrome da serotonina (ex.: hiperpirexia, mioclonia, delírio e coma).

**Sistema cardiovascular**

Hipotensão, taquicardia, arritmia, prolongamento do intervalo QTc e arritmias incluindo “torsades de pointes”, distúrbios da condução, choque, insuficiência cardíaca e, em casos muito raros, parada cardíaca. Além disso, pode ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, midríase, sudorese e oligúria ou anúria.

**Tratamento**

Não existe antídoto específico e o tratamento é essencialmente sintomático e de suporte.

Qualquer suspeito de superdose com Anafranil®, especialmente crianças, deve ser hospitalizado e mantido sob rigorosa supervisão por pelo menos 72 horas.

Se o paciente estiver consciente, executar lavagem gástrica ou induzir o vômito o mais rápido possível. Se o paciente não estiver consciente, proteger as vias aéreas com a colocação de um tubo endotraqueal, antes de iniciar a lavagem, e

não induzir vômito. Essas medidas são recomendadas para até 12 horas, ou mais, após a superdose, já que os efeitos anticolinérgicos do fármaco podem retardar o esvaziamento gástrico. A administração de carvão ativado pode ajudar a reduzir a absorção do fármaco.

Como tem sido relatado que a fisostigmina pode causar bradicardia grave, assistolia e convulsões, seu uso não é recomendado em casos de superdose com Anafranil®. Hemodiálise ou diálise peritoneal não são efetivas, em função da baixa concentração plasmática da clomipramina.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS - 1.0068.0061

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

**Registrado por:**

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP.

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira.

**Fabricado por:**

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.



**Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.**

CDS 23.01.15

2014-PSB/GLC-0725-s

VPS7

### Histórico de Alteração da Bula do Paciente e do Profissional

| Dados da submissão eletrônica |                  |  | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas                         |                  |  |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|--|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente            | N° do expediente | Assunto  | Data do expediente                           | N° do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
| 11/04/2013                    | 0274092/13-3     | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 11/04/2013                                   | 0274092/13-3     | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 11/04/2013        | NA  | VP2              | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20                                     |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | NA  | VP2              | 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20   |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | NA  | VPS2             | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20<br>25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20 |
| 31/01/2014                    | 0078412/14-5     | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 31/01/2014                                   | 0078412/14-5     | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 31/01/2014        | - Como este medicamento funciona?*                    | VP3              | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20                                     |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - O que devo saber antes de usar este medicamento?    |                  |  |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - Como devo usar este medicamento?*                   |                  |  |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP3              | 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20   |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - Como este medicamento funciona?*                    |                  |  |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - O que devo saber antes de usar este medicamento?    |                  |  |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - Como devo usar este medicamento?*                   | VPS3             | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20<br>25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20 |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - Quais os males que este medicamento pode me causar? |                  |  |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - Características farmacológicas*                     |                  |  |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - Advertências e precauções                           |                  |  |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - Posologia e modo de usar*                           |                  |  |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | - Superdose*  |                  |  |

Anafranil® (cloridrato de clomipramina) / Drágeas / 25 mg

Anafranil®SR (cloridrato de clomipramina) / Comprimidos revestidos de liberação lenta / 75 mg

|            |             |  |            |             |  |            |   |      |  |
|------------|-------------|--|------------|-------------|--|------------|---|------|--|
| 08/04/2014 | 0266103/149 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/04/2014 | 0266103/149 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/04/2014 | - Dizeres Legais                                    | VP4  | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20                                     |
|            |             |  |            |             |  |            | - Dizeres Legais                                    | VP4  | 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20   |
|            |             |  |            |             |  |            | - Dizeres Legais                                    | VPS4 | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20<br>25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20 |
| 07/07/2014 | 0537420141  | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/07/2014 |             | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 |            | - Composição  | VP5  | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20                                     |
|            |             |  |            |             |  |            | - NA  | VP5  | 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20   |
|            |             |  |            |             |  |            | - Composição  | VPS5 | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20<br>25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20 |
| 12/01/2015 | 0024722157  | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/11/2014 | 1033964147  | Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Modificada c/ prazo análise.       | 22/12/2014 | - Dizeres Legais                                    | VP6  | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20                                     |
|            |             |  |            | 1035308149  | Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.     |            | - Dizeres Legais                                    | VP6  | 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20   |
|            |             |  |            | 1033964147  | Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Modificada c/ prazo análise.       |            | - Dizeres Legais                                    | VPS6 | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20                                     |
|            |             |  |            | 1035308149  | Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.     |            | - Dizeres Legais                                    | VPS6 | 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20   |
| 20/02/2015 | NA          | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/02/2015 | NA          | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/02/2015 | Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP7  | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL PLAS INC x 20                                     |
|            |             |  |            |             |  |            | Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP7  | 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20   |

Anafranil® (cloridrato de clomipramina) / Drágeas / 25 mg

Anafranil®SR (cloridrato de clomipramina) / Comprimidos revestidos de liberação lenta / 75 mg



|  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  | <div>- Advertências e Precauções</div> <div>- Reações Adversas</div> | VPS7 | 75 MG COM LIB LENTA CT BL AL<br>PLAS INC x 20<br>25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x<br>20 |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|--|

Anafranil® (cloridrato de clomipramina) / Drágeas / 25 mg  
Anafranil®SR (cloridrato de clomipramina) / Comprimidos revestidos de liberação lenta / 75 mg