

FICHA TÉCNICA

ANAFRANIL

1. NOMBRE DE LOS MEDICAMENTOS

Anafranil 10 mg grageas

Anafranil 25 mg grageas

Anafranil 75 mg comprimidos laqueados ranurados

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Cada gragea de **Anafranil 10 mg** contiene:* 10 mg de clomipramina (DCI) clorhidrato, glicerol (E 422) y otros excipientes.

*Cada gragea de **Anafranil 25 mg** contiene:* 25 mg de clomipramina (DCI) clorhidrato, glicerol (E 422) y otros excipientes.

*Cada comprimido laqueado ranurado de **Anafranil 75 mg** contiene:* 75 mg de clomipramina (DCI) clorhidrato, aceite de ricino y otros excipientes.

Lista de excipientes, ver sección 6.1 Lista de excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Grageas (Anafranil 10 mg y 25 mg)

Comprimidos laqueados (Anafranil 75 mg)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos:

Depresión de cualquier etiología, sintomatología y gravedad.

Trastorno obsesivo-compulsivo.

Fobias.

Crisis de angustia (panic attacks).

Síndrome de narcolepsia con crisis de cataplejía.

Niños

Trastorno obsesivo-compulsivo.

Enuresis nocturna (sólo a partir de 5 años y tras excluir la posibilidad de causas orgánicas).

Cuando se inicie un tratamiento de enuresis nocturna en niños y adolescentes con clomipramina, deberá evaluarse cuidadosamente el riesgo/beneficio para el paciente. Deberán considerarse posibles tratamientos alternativos.

No se dispone de experiencia en niños menores de 5 años.

En niños y adolescentes, no se dispone de suficiente evidencia en seguridad y eficacia de Anafranil en el tratamiento de estados depresivos de varias etiologías y sintomatología, fobias, crisis de angustia, síndrome de narcolepsia con crisis de cataplejía. Por lo tanto, el uso de Anafranil en niños y adolescentes (0-17 años de edad) en estas indicaciones no está recomendado.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos

Antes de iniciar el tratamiento con clomipramina deberá tratarse la hipocaliemia (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La posología y forma de administración se determinarán individualmente y se adaptarán al cuadro clínico del paciente. En principio se intentará obtener un efecto óptimo con dosis lo más bajas posible, incrementándolas cuidadosamente, sobre todo en los enfermos ancianos o jóvenes adolescentes, que reaccionan en general más intensamente a clomipramina que los pacientes pertenecientes a grupos de edad intermedios.

La respuesta adecuada puede tardar en alcanzarse un tiempo comprendido entre 10 días y 4 semanas lo que debería considerarse antes de proceder a realizar un cambio de pauta de dosificación, ya que un incremento de la dosis no reduce este periodo de latencia pero si podría favorecer la presentación de reacciones adversas.

Como precaución ante la posible prolongación del intervalo QT y la aparición de toxicidad serotoninérgica, se aconseja ceñirse a las dosis recomendadas, así como realizar cualquier aumento de dosis con precaución si se administran fármacos que prolonguen el intervalo QT u otros fármacos serotoninérgicos concomitantemente (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

- Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, y fobias:

Iniciar el tratamiento con una gragea de 25 mg 2 veces al día o bien medio comprimido de liberación sostenida de 75 mg una vez al día (preferentemente por la noche). Durante la primera semana de tratamiento, según como se tolere la medicación, la dosis diaria se aumentará gradualmente a 4-6 grageas de 25 mg o 2 comprimidos de 75 mg. Esta dosificación puede elevarse en los casos graves hasta 250 mg al día. Una vez obtenida una clara mejoría, se irá reduciendo paulatinamente la dosis diaria hasta alcanzar un nivel medio de mantenimiento de 2-4 grageas de 25 mg o un comprimido de liberación sostenida de 75 mg. En tratamientos crónicos cada 6-12 meses se evaluará la necesidad de continuar con el mismo.

- Crisis de angustia (ataques de pánico):

Iniciar el tratamiento con una gragea de 10 mg al día. Según sea tolerada la medicación, la dosificación se aumentará hasta lograr el efecto deseado. La dosis diaria requerida varía mucho de un paciente a otro y oscila entre 25 y 100 mg. En caso necesario puede aumentarse a 150 mg. Se recomienda no interrumpir el tratamiento antes de 6 meses y durante este período reducir lentamente la dosis de mantenimiento.

- Cataplejía y narcolepsia:

Se administrará una dosis diaria de 25-75 mg.

Geriatría:

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis inferior a la utilizada en adultos: una gragea de 10 mg al día y aumentar gradualmente la dosis hasta un nivel óptimo de 30-50 mg diarios, el cual debería alcanzarse a los 10 días aproximadamente y mantenerse hasta el final del tratamiento.

Niños y jóvenes adolescentes

- Trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis inicial es de 25 mg al día, que se irá aumentando gradualmente durante las 2 primeras semanas (administrada también en tomas separadas), mientras sea bien tolerada, hasta un máximo de 3 mg/kg o 100 mg, lo que sea menor. Posteriormente, en las siguientes semanas, se podrá aumentar gradualmente la dosis hasta un máximo de 3 mg/kg o 200 mg, lo que sea menor.

- Enuresis nocturna:

Se recomienda iniciar con una dosis inferior a la utilizada en adultos: una gragea de 10 mg al día y aumentar gradualmente durante los 10 días siguientes hasta alcanzar la dosis de 20 mg diarios en niños de 5-7 años; de 20-50 mg en niños de 8-14 años, y de 50 mg para mayores de 14 años. Las grageas se tomarán una sola vez después de cenar; pero los niños que miccionan en la cama a horas tempranas de la noche 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 se dispone de experiencia en niños menores de 5 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a clomipramina o a cualquiera de los excipientes, o sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos del grupo de las dibenzodiazepinas (clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina y trimipramina).

Clomipramina no debe utilizarse en combinación, o en el periodo de 14 días antes o después del tratamiento con inhibidores de la monoamino-oxidasa (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). También está contraindicado el tratamiento con un inhibidor de la MAO-A selectivo, reversible, como moclobemida.

Infarto de miocardio reciente.

Síndrome del QT largo congénito.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de suicidio

El riesgo de suicidio es inherente a la depresión grave y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. Los pacientes con trastornos depresivos, tanto personas adultas como en niños, pueden sufrir un empeoramiento de la depresión y/o del comportamiento suicida u otros síntomas psiquiátricos, independientemente de si están tomando medicación antidepresiva. En estudios a corto plazo en niños y adolescentes con trastornos depresivos y otros trastornos psiquiátricos, los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida.

Deberán controlarse estrechamente todos los pacientes en tratamiento con clomipramina en cualquier indicación en lo que respecta a un empeoramiento del estado clínico, del comportamiento suicida u otros síntomas psiquiátricos (ver sección 4.8 Reacciones adversas) especialmente durante la fase de inicio del tratamiento o en los cambios de dosis.

En estos pacientes deberá considerarse la modificación del régimen terapéutico, incluida la posibilidad de interrupción del tratamiento, especialmente si los cambios son importantes, bruscos al inicio, o no fueron parte de los síntomas que presentaba el paciente (ver también Interrupción del Tratamiento en la sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Familiares y cuidadores de pacientes adultos y niños tratados con antidepresivos, tanto para las indicaciones psiquiátricas como las no psiquiátricas, deben ser advertidos de la necesidad de controlar a los pacientes en el caso de la aparición de otros síntomas psiquiátricos (ver sección 4.8 Reacciones adversas) así como de la aparición de comportamiento suicida e informar inmediatamente de los síntomas al profesional sanitario.

Anafranil debe prescribirse a la menor dosis posible en coherencia con el mejor manejo del paciente, con el objetivo de reducir el riesgo de sobredosis. Se han comunicado menos muertes por sobredosificación con clomipramina que con otros antidepresivos tricíclicos.

Otros efectos psiquiátricos

Muchos pacientes con trastornos de angustia experimentan una intensificación de los síntomas de ansiedad al principio del tratamiento con clomipramina (ver sección 4.2 Posología y forma de administración.). Este aumento paradójico inicial de la ansiedad es más pronunciado durante los primeros días de la medicación y generalmente suele remitir en el plazo de dos semanas.

Se ha observado ocasionalmente una activación de la psicosis en pacientes con esquizofrenia que reciben antidepresivos tricíclicos.

También se han informado episodios de hipomanía o manía durante una fase depresiva en pacientes con trastornos afectivos cíclicos que reciben tratamiento con un antidepresivo tricíclico. En tales casos tal vez sea necesario reducir la dosis de clomipramina o retirarla y administrar un agente antipsicótico. Después de la remisión de estos episodios, si es necesario puede reanudarse el tratamiento con dosis bajas de clomipramina.

En pacientes predispuestos y geriátricos, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis (delirios) inducida por fármacos, particularmente de noche. Estas desaparecen a los pocos días de suspender el medicamento.

Trastornos cardíacos y vasculares

Clomipramina deberá administrarse con precaución a pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente a aquellos con insuficiencia cardiovascular, trastornos de la conducción, (p. ej. bloqueo aurículoventricular grados I a III), o arritmias. Se recomienda monitorización de la función cardíaca y el ECG en tales pacientes, así como en pacientes geriátricos.

Especialmente a dosis superiores a las terapéuticas o a concentraciones plasmáticas de clomipramina superiores a las terapéuticas, puede existir un riesgo de prolongación del QTc y de torsades de pointes, como sucede cuando se administran concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs, tales como fluoxetina y paroxetina) o inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación noradrenérgica (ISRSNas, tales como imipramina y amitriptilina). Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de fármacos que puedan provocar una acumulación de clomipramina. De igual forma, debe evitarse la administración concomitante de fármacos que puedan prolongar el intervalo QTc (ver sección 4.2 Posología y método de administración y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se ha observado que la hipocaliemia es un factor de riesgo de prolongación del QTc y de torsades de pointes. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con clomipramina, deberá tratarse la hipocaliemia (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Antes de iniciar el tratamiento con clomipramina es recomendable controlar la tensión arterial pues es posible que los pacientes con hipotensión postural o labilidad circulatoria puedan experimentar un descenso de la tensión arterial.

Síndrome serotoninérgico

Debido al riesgo de aparición de toxicidad serotoninérgica, se aconseja ceñirse a las dosis recomendadas. Es posible que se origine un Síndrome Serotoninérgico, con síntomas como hiperpirexia, mioclono, agitación, convulsiones, delirio y coma, al administrar la clomipramina conjuntamente con fármacos serotoninérgicos, como por ejemplo ISRSs, ISRSNas, antidepresivos tricíclicos o litio (ver sección 4.2 Posología y forma de administración y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se aconseja un periodo de lavado de dos o tres semanas antes y después del tratamiento con fluoxetina

Convulsiones

Es conocido que los antidepresivos tricíclicos disminuyen el umbral convulsivo y, por lo tanto, clomipramina debería ser usada con extremo cuidado en pacientes con epilepsia y otros factores predisponentes, por ej. lesión cerebral de etiología diversa, uso concomitante de neurolépticos, abstinencia de alcohol o fármacos con propiedades anticonvulsivantes (ej. benzodiazepinas). El riesgo de convulsiones también existe en pacientes sin historia de epilepsia y parece ser que la ocurrencia de convulsiones es dosis dependiente. Por lo tanto, no debe excederse la dosis diaria total recomendada de clomipramina.

Al igual que los antidepresivos tricíclicos del mismo grupo, clomipramina deberá administrarse con terapia electroconvulsiva sólo bajo supervisión estricta.

Efectos anticolinérgicos

Debido a sus propiedades anticolinérgicas, clomipramina deberá administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de presión intraocular elevada, glaucoma de ángulo cerrado, o retención urinaria, (p. ej. enfermedades de la próstata).

La disminución del lagrimeo y la acumulación de secreciones mucosas debido a las propiedades anticolinérgicas de los antidepresivos tricíclicos pueden causar lesión en el epitelio corneal en pacientes portadores de lentes de contacto.

Tratamiento de poblaciones específicas

Se tendrá precaución al administrar clomipramina a pacientes con enfermedad hepática grave y tumores de la médula suprarrenal (p. ej. feocromocitoma, neuroblastoma), en los cuales podría provocar una crisis hipertensiva.

Dada la limitada información existente, clomipramina debería usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

También se deben utilizar con precaución en enfermos con hipertiroidismo o en el caso de tratamiento simultáneo con preparados tiroideos, debido a la posibilidad de toxicidad cardíaca (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En pacientes con enfermedad hepática, se recomienda una monitorización periódica del nivel de enzimas hepáticas.

Se debe tener cuidado en pacientes con estreñimiento crónico. Los antidepresivos tricíclicos pueden causar íleo paralítico, particularmente en ancianos y en los pacientes confinados en cama.

Se ha observado un incremento de caries dental durante el tratamiento prolongado con antidepresivos tricíclicos. Por lo tanto se recomienda efectuar controles dentales con regularidad durante el tratamiento prolongado.

Recuento leucocitario

Aunque sólo en casos aislados se han informado cambios en el recuento leucocitario con clomipramina, se realizarán controles hemáticos periódicos en presencia de síntomas como fiebre y dolor de garganta, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y durante periodos prolongados.

Anestesia

Antes de administrar anestesia general o local, se deberá advertir al anestesista que el paciente ha estado recibiendo clomipramina (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Además, antes de una cirugía programada se debería retirar el tratamiento durante el periodo más prolongado posible.

Abandono del tratamiento

Debe evitarse una interrupción repentina de la medicación debido a posibles reacciones adversas (ver sección "Reacciones adversas"). Si se decide interrumpir el tratamiento, se debe disminuir la medicación gradualmente, tan rápido como se pueda, pero sabiendo que una interrupción brusca puede estar asociada a ciertos síntomas (ver sección 4.8. Reacciones adversas, para una descripción de los riesgos de interrupción de clomipramina.)

Precauciones adicionales

Se ha observado que los pacientes tratados con clomipramina experimentan frecuentemente distintos grados de aumento de peso respecto a su peso al inicio del tratamiento, así como trastornos de la libido y la potencia. Es posible que durante el tratamiento con clomipramina se produzca fotosensibilidad.

Advertencias sobre excipientes:

Los comprimidos de Anafranil contienen lactosa y sacarosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, intolerancia a la fructosa, insuficiencia de lactasa grave, insuficiencia de sacarasa-isomaltasa o problemas de absorción a la glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Las grageas de Anafranil 10 mg y 25 mg, por contener glicerol como excipiente pueden ser perjudiciales a dosis elevadas, pudiéndose producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea.

Los comprimidos laqueados ranurados de Anafranil 75 mg, por contener aceite de ricino como excipiente pueden producir náuseas, vómitos, cólico y, a altas dosis, purgación grave.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que modifican la respuesta farmacológica (farmacodinamia)

Agentes anticolinérgicos^()*: La clomipramina puede potenciar el efecto de fármacos con propiedades anticolinérgicas tales como: fenotiazina, agentes antiparkinsonianos,

antihistamínicos, atropina, biperideno; a nivel ocular, sistema nervioso central, intestino y vejiga.

Agentes serotoninérgicos^{}*: El Síndrome Serotoninérgico puede ocurrir cuando la clomipramina se administra concomitantemente con medicación serotoninérgica, por ejemplo inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación noradrenérgica y de la serotonina (ISRSNas), antidepresivos tricíclicos o litio (ver sección 4.2 Posología y forma de administración y sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se aconseja un periodo de lavado de dos o tres semanas antes y después del tratamiento con fluoxetina.

Bloqueantes neuronales adrenérgicos^{}*: clomipramina puede disminuir o anular los efectos antihipertensivos de la guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina y alfametildopa. En aquellos pacientes que requieren comedición para la hipertensión, deberá recurrirse a medicamentos con un mecanismo de acción diferente (p. ej. vasodilatadores, o beta-bloqueantes).

Depresores del SNC^{}*: Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto del alcohol y otras sustancias depresoras centrales (p. ej. barbitúricos, benzodiazepinas, o anestésicos generales).

Diuréticos^{}*: Los diuréticos pueden causar hipocaliemia, que a su vez, aumenta el riesgo de prolongación de QTc y de *torsade de pointes*. La hipocaliemia, por lo tanto, deberá tratarse antes de iniciar el tratamiento con clomipramina (ver sección 4.2 Posología y forma de administración y sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Fármacos simpaticomiméticos^{}*: clomipramina puede potenciar el efecto cardiovascular de la adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, y fenilefrina (p. ej. anestésicos locales).

Inhibidores de la MAO^{}*: No administrar clomipramina por lo menos durante dos semanas después de haber interrumpido el tratamiento con inhibidores de la MAO (existe el riesgo de la aparición de síntomas graves como la crisis hipertensiva, hiperpirexia y aquellos relacionados con el Síndrome Serotoninérgico, p.ej. convulsiones, mioclono, delirio y coma). Se tomarán las mismas precauciones al administrar un inhibidor de la MAO tras la terapéutica previa con clomipramina. En ambos casos, el tratamiento con clomipramina o un inhibidor de la MAO deberá iniciarse con dosis reducidas, aumentando gradualmente la dosis y monitorizando sus efectos (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Existe evidencia que sugiere que clomipramina puede administrarse, después de un corto periodo de 24 horas, tras el uso de un inhibidor de la MAO-A reversible como la moclobemida, pero es necesario observar el periodo de blanqueo de dos semanas si se va a administrar un inhibidor de la MAO-A después del tratamiento con clomipramina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)^{}*: La comedición con ISRSs puede conducir a efectos aditivos en el sistema serotoninérgico (ver agentes serotoninérgicos).

Preparados tiroideos^{}*: Los antidepresivos tricíclicos se deben utilizar con precaución en enfermos con hipertiroidismo o en el caso de tratamiento simultáneo con preparados tiroideos, debido a la posibilidad de toxicidad cardíaca (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

^{*} Subsecciones ordenadas por orden alfabético

Interacciones que condicionan una modificación farmacocinética

Clomipramina se elimina predominantemente a través del metabolismo. La ruta primaria de metabolismo es la desmetilación para formar el metabolito activo, N- desmetilclomipramina, seguida de una hidroxilación y después una conjugación de la N- desmetilclomipramina y del principio activo. Algunos enzimas del citocromo P450s están implicados en la desmetilación, principalmente el CYP3A4, CYP2C19, y CYP1A2. La eliminación de los dos compuestos activos es por hidroxilación y ésta se cataliza mediante el CYP2D6.

La administración concomitante de inhibidores del CYP2D6 puede conllevar un aumento de las concentraciones plasmáticas de clomipramina y de su metabolito activo. Se espera que la administración concomitante de inhibidores del CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 incremente las concentraciones de clomipramina y disminuya la formación del metabolito activo sin afectar necesariamente la farmacología total.

- Los inhibidores de la MAO, que son potentes inhibidores *in vivo* del CYP2D6, como por ejemplo la moclobemida, están contraindicados en la coadministración con clomipramina (ver sección 4.3 Contraindicaciones).
- Antiarrítmicos (como quinidina y propafenona), que son potentes inhibidores de CYP2D6, no deben usarse en combinación con antidepresivos tricíclicos.
- Los ISRSs que son inhibidores de CYP2D6, como la fluoxetina, paroxetina, o sertralina y de otros como CYP1A2 y CYP2C19 (p.ej. fluvoxamina), pueden aumentar también las concentraciones en plasma de clomipramina, con sus correspondientes efectos adversos. Los niveles de clomipramina en suero en el estado de equilibrio aumentaron 4 veces por la coadministración de fluvoxamina (la N- desmetilclomipramina disminuyó 2 veces) (Ver sección 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.)
- La comedición con neurolepticos (p.ej. fenotiazinas) puede resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos, una disminución del umbral convulsivo, y convulsiones. La combinación con tioridazina puede producir arritmias cardíacas graves.
- La administración conjunta con el antagonista del receptor H₂ de la histamina, cimetidina (inhibidor de varios enzimas P450, como CYP2D6 y CYP3A4), puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos, por lo que se deberá reducir la dosis de éstos.
- No se han descrito interacciones entre el uso crónico de contraceptivos orales (15 ó 30 microgramos de etinil estradiol diarios) y clomipramina (25 mg diarios). Los estrógenos no se consideran inhibidores del CYP2D6, el enzima más involucrado en el aclaramiento de clomipramina, y por lo tanto, no se espera que exista interacción entre ambos. Aunque en algunos casos con dosis altas de estrógenos (50 microgramos diarios) y con el antidepresivo tricíclico imipramina, se han detectado aumentos en los efectos adversos y aumentos en la respuesta terapéutica. Queda poco claro si estos casos son de relevancia para la clomipramina y para pautas de dosis más bajas de estrógenos. Se recomienda un control de la respuesta terapéutica de los antidepresivos tricíclicos en pautas de dosis altas de estrógenos (50 microgramos diarios). Asimismo, podrían ser necesarios ajustes de dosis.

- Es posible que el metilfenidato aumente también la concentración de los antidepresivos tricíclicos inhibiendo potencialmente su metabolismo, por lo que sería necesaria una reducción en la dosis de los antidepresivos tricíclicos.
- Algunos antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto anticoagulante de los fármacos cumarínicos como la warfarina, y esto puede ser debido a la inhibición de su metabolismo (CYP2C9). No existe evidencia de la capacidad de la clomipramina de inhibir el metabolismo de los anticoagulantes como la warfarina, sin embargo, es aconsejable una cuidadosa monitorización de la protrombina plasmática.

La administración concomitante de fármacos que son inductores de los enzimas del citocromo P450, particularmente de CYP3A4, CYP2C19 y/o CYP1A2, pueden aumentar el metabolismo de clomipramina, así como reducir su eficacia.

- Los inductores de CYP3A y CYP2C, como rifampicina o los anticonvulsivantes (p.ej. barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), pueden reducir las concentraciones de clomipramina.
- Los inductores conocidos de CYP1A2 (p.ej. nicotina/componentes del humo del tabaco) disminuyen las concentraciones plasmáticas de los fármacos tricíclicos. La concentración en plasma de clomipramina en el estado de equilibrio disminuyó dos veces en los fumadores, comparado con los no fumadores (ningún cambio en N-desmetilclomipramina).

La clomipramina es también un inhibidor *in vitro* ($K_i = 2,2$ microM) e *in vivo* de la actividad del CYP2D6 (oxidación de la esparteína) y por lo tanto, es posible que en metabolizadores extensivos aumenten las concentraciones de los compuestos co-administrados cuyo aclaramiento sea principalmente mediante el CYP2D6.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia con clomipramina en el embarazo es limitada. Dado que existe evidencia sobre una posible conexión entre la administración de antidepresivos tricíclicos y efectos adversos (trastornos del desarrollo) en el feto, el tratamiento con clomipramina debería ser evitado durante el embarazo, a menos que los beneficios esperados justifiquen el riesgo potencial para el feto. A pesar de ello, se ha informado de casos en recién nacidos cuyas madres habían estado tomando antidepresivos tricíclicos hasta antes del parto, que mostraron síntomas de abstinencia, tales como disnea, letargo, cólico, irritabilidad, hipotensión o hipertensión, temblor/espasmos/convulsiones, durante las primeras horas o días. Para evitar tales síntomas, clomipramina debería retirarse gradualmente, si es posible al menos 7 semanas antes de la fecha calculada para el parto.

Lactancia

Debido a que la sustancia activa se excreta con la leche, se recomienda suprimir la lactancia materna durante el tratamiento con clomipramina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Debe advertirse a los pacientes que se tratan con clomipramina que puede producirse, visión borrosa, mareos, y otros síntomas del SNC (ver sección 4.8 " Reacciones adversas"), en cuyo caso no deberán conducir, manejar maquinaria peligrosa o llevar a cabo actividades que requieran un estado especial de alerta. También se alertará a los pacientes que el alcohol u otros

fármacos pueden potenciar estos efectos (ver sección 4.5 " Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción ").

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas son generalmente leves y pasajeras, y suelen desaparecer con la continuación del tratamiento o con una reducción de la dosis. No siempre tienen correlación con los niveles plasmáticos del fármaco o la dosis. Es a menudo difícil distinguir ciertas reacciones adversas de aquellos síntomas propios de la depresión como fatiga, trastornos del sueño, agitación, ansiedad, estreñimiento y sequedad de boca. Si ocurren reacciones psiquiátricas o neurológicas graves, se deberá suspender el tratamiento con clomipramina.

Los pacientes geriátricos son particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos o cardiovasculares. En estos pacientes puede haber una reducción de la capacidad para metabolizar y eliminar fármacos, con el consiguiente riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, a dosis terapéuticas.

Las reacciones adversas están clasificadas bajo títulos de frecuencias, la más frecuente se indica en primer lugar, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados.

Sistema Nervioso Central

Efectos psíquicos:

Muy habitual: mareos, fatiga, cansancio, aumento del apetito.

Habitual: confusión, desorientación, alucinaciones (particularmente en los pacientes geriátricos y en los afectos de la enfermedad de Parkinson), estados de ansiedad, agitación, trastornos del sueño, manía, hipomanía, agresividad, pérdida de la memoria, despersonalización, agravamiento de la depresión, pérdida de concentración, insomnio, pesadillas, bostezos.

Poco habitual: activación de síntomas psicóticos.

Efectos neurológicos

Muy habitual: mareos, temblor, dolor de cabeza, mioclonos.

Habitual: delirio, trastornos del lenguaje, parestesias, debilidad muscular, hipertonia muscular.

Poco habitual: convulsiones, ataxia

Muy raros: cambios en el EEG, hiperpirexia.

Efectos anticolinérgicos

Muy habitual: sequedad de boca, sudoración, estreñimiento, trastornos de la acomodación visual, visión borrosa, trastornos de la micción.

Habitual: sofocos, midriasis.

Muy raros: glaucoma, retención urinaria.

Sistema cardiovascular

Habitual: taquicardia sinusal, palpitaciones, hipotensión postural, cambios en el ECG clínicamente irrelevantes (p. ej. cambios en ST y T) en pacientes con estado cardíaco normal.

Poco habitual: arritmias, aumento de la tensión arterial

Muy raros: trastornos de la conducción (p. ej. ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo QT, cambios en PQ, bloqueo de rama, torsade de pointes especialmente en pacientes con hipocaliemia).

Tracto gastrointestinal

Muy habitual: náuseas

Habitual: vómitos, trastornos abdominales, diarrea, anorexia.

Hígado

Habitual: elevación de las transaminasas.

Muy raros: hepatitis con o sin ictericia

Piel

Habitual: reacciones alérgicas cutáneas (rash cutáneo, urticaria), fotosensibilidad, prurito.

Muy raros: edema (local o generalizado), pérdida de cabello.

Sistemas endocrino y metabolismo

Muy habitual: aumento de peso, trastornos de la libido y la potencia.

Habitual: galactorrea, aumento del tamaño de los senos.

Muy raros: SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética)

Hipersensibilidad

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

Sangre

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

Órganos de los sentidos

Habitual: trastornos del gusto, tinnitus.

Síntomas de retirada

Los siguientes síntomas han ocurrido habitualmente tras una retirada súbita o reducción de la dosis: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, dolor de cabeza, nerviosismo, y ansiedad (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.9 Sobredosificación

Los signos y síntomas de la sobredosificación con clomipramina son similares a aquellos observados con otros antidepresivos tricíclicos. Las principales complicaciones constituyen las anomalías cardíacas y los trastornos neurológicos. En los niños la ingesta accidental de cualquier cantidad debe ser considerada como grave y potencialmente fatal.

Signos y síntomas

Los síntomas por lo general aparecen a las 4 horas de la administración y alcanzan la máxima gravedad a las 24 horas. Debido a la absorción retardada (efecto anticolinérgico), larga semivida, y reciclaje enterohepático del fármaco, el paciente puede estar en peligro durante 4 a 6 días.

Pueden presentarse los siguientes síntomas:

Sistema Nervioso Central: mareo, estupor, coma, ataxia, cansancio, agitación, hiperreflexia, rigidez muscular y movimientos coreoatetoides, convulsiones. Además, se podrían dar síntomas relacionados con el Síndrome Serotoninérgico (p.ej. hiperpirexia, mioclonos, delirio y coma).

Sistema Cardiovascular: hipotensión, prolongación del intervalo QTc y arritmias como torsades de pointes, taquicardia, arritmias, trastornos de la conducción, shock, insuficiencia cardíaca, en casos muy raros paro cardíaco.

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

Tratamiento

No hay un antídoto específico, y el tratamiento es esencialmente sintomático y de soporte. Cualquier persona bajo sospecha de haber ingerido una sobredosis de clomipramina, particularmente si es un niño, debe ser hospitalizada y mantenida bajo estrecha vigilancia por lo menos durante 72 horas.

Realizar un lavado gástrico e inducir el vómito lo más pronto posible si el paciente está consciente. Si no lo está, se asegurará la respiración mediante la intubación endotraqueal antes de comenzar el lavado y no se provocará el vómito. Estas medidas se recomiendan hasta las 12 horas o incluso más que siguen a la sobredosis, dado que el efecto anticolinérgico del fármaco puede retrasar el vaciado gástrico. La administración de carbón activado puede contribuir a reducir la absorción del fármaco.

El tratamiento de los síntomas se basa en los métodos modernos de cuidado intensivo, con el control continuo de la función cardíaca, los gases hemáticos y los electrolitos, teniendo en cuenta la posible necesidad de medidas de emergencia como terapéutica anticonvulsiva, respiración artificial y reanimación. En caso de sobredosis de clomipramina no es recomendable el empleo de fisostigmina ya que podría producirse bradicardia grave, asistolía y convulsiones. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal son ineficaces debido a las bajas concentraciones plasmáticas de clomipramina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Antidepresivo tricíclico. Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y preferentemente de serotonina (inhibidores no selectivos de la recaptación de las monoaminas), código ATC: N06A A04.

Mecanismo de acción

Se cree que la actividad terapéutica de clomipramina se basa en su capacidad de inhibir la recaptación neuronal de la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT) liberadas en la hendidura sináptica, siendo la inhibición de la recaptación de la 5-HT el componente dominante de estas actividades.

Clomipramina también posee un amplio espectro farmacológico de acción que incluye propiedades alfa₁-adrenolíticas, anticolinérgicas, antihistamínicas y antiserotonérgicas (bloqueo del receptor de 5-HT).

Efectos farmacodinámicos

Clomipramina actúa globalmente sobre el síndrome depresivo, incluyendo en particular aspectos típicos como el enlentecimiento psicomotor, ánimo deprimido y ansiedad. La respuesta clínica por lo general se evidencia a partir de las 2-3 semanas de tratamiento. Clomipramina también ejerce un efecto específico sobre el trastorno obsesivo compulsivo diferente de sus efectos antidepresivos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La clomipramina se absorbe completamente del tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad sistémica de la clomipramina inalterada se reduce a casi 50 % por el metabolismo de primer paso hepático al metabolito activo N- desmetilclomipramina. La biodisponibilidad de la clomipramina no se ve afectada significativamente por la ingesta de alimentos. Solo al principio de la absorción puede que esta se retrase ligeramente y por lo tanto cabe que se prolongue el tiempo antes de alcanzar el máximo. Las grageas y los comprimidos de liberación sostenida son bioequivalentes con respecto a la cantidad de sustancia activa absorbida.

Al administrar por vía oral dosis constantes de clomipramina, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio ("steady-state") de la clomipramina muestran una gran variabilidad entre pacientes. La dosis de 75 mg por día, administrada ya sea en grageas de 25 mg t.i.d. o de comprimidos de liberación sostenida de 75 mg una vez al día, produce concentraciones en el estado de equilibrio que fluctúan entre 20 a 175 ng/ml.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, desmetilclomipramina, en estado de equilibrio siguen un patrón similar. Sin embargo, a un nivel posológico de 75 mg de clomipramina por día, son entre el 40-85 % mas altas que las de la clomipramina.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 97,6 %. El volumen de distribución aparente es cerca de 12 a 17 l/kg de peso corporal. La concentración en el líquido cefalorraquídeo es casi el 2 % de la concentración plasmática. La clomipramina pasa a leche materna en concentraciones similares a las del plasma.

Metabolismo

La ruta primaria del metabolismo de la clomipramina es la desmetilación para formar el metabolito activo, N-desmetilclomipramina. La N-desmetilclomipramina puede formarse por varios enzimas P450, principalmente por CYP3A4, CYP2C19, y CYP1A2. La clomipramina y la N-desmetilclomipramina son hidroxiladas para formar la 8-hidroxiclomipramina y 8-hidroxi-N-desmetilclomipramina. La actividad de los metabolitos 8-hidroxi no está definida *in vivo*. La clomipramina se puede hidroxilar en la posición 2 y la N-desmetilclomipramina puede desmetilarse más para formar la didesmetilclomipramina. Los 2- y 8- hidroxi metabolitos se excretan sobre todo como glucurónidos por la orina. La eliminación de los componentes activos, clomipramina y N-desmetilclomipramina mediante la formación de 2- y 8- hidroxi clomipramina se cataliza mediante CYP2D6.

Eliminación

La clomipramina se elimina de la sangre con una semivida de 21 h (rango: 12-36 h), y la desmetilclomipramina con una semivida de 36 h. Tras la administración i.m y i.v. clomipramina se elimina del plasma con una semivida terminal de 25 h (rango 20-40 h) y 18 h, respectivamente.

Dos tercios de una dosis única de clomipramina se excretan en forma de conjugados hidrosolubles por la orina y aproximadamente un tercio con las heces. La cantidad de clomipramina y desmetilclomipramina inalteradas que se excreta por orina es casi del 2 % y del 0,5% de la dosis administrada, respectivamente.

Características de los pacientes

En pacientes geriátricos, debido a un reducido aclaramiento metabólico, las concentraciones plasmáticas de clomipramina a cualquier dosis administrada son más altas que en pacientes

jóvenes. No se han determinado los efectos de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de la clomipramina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

De acuerdo con la información experimental disponible, clomipramina no tiene efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Anafranil 10 mg grageas: sacarosa, lactosa, gelatina, glicerol (E 422), estearato de magnesio, almidón de maíz, talco, hipromelosa, acetato de vinilpirrolidona, dióxido de titanio (E 171), celulosa microcristalina, amarillo óxido de hierro (E 172), polietilenglicol y povidona.

Anafranil 25 mg grageas: sacarosa, lactosa, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, almidón de maíz, glicerol (E 422), talco, hipromelosa, acetato de vinilpirrolidona, dióxido de titanio (E 171), celulosa microcristalina, amarillo óxido de hierro (E 172), polietilenglicol y povidona.

Anafranil 75 mg comprimidos laqueados ranurados: sílice coloidal anhidra, hidrogeno fosfato de calcio, estearato de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo dispersos, hipromelosa, rojo óxido de hierro (E 172), aceite de ricino hidrogenado, talco y dióxido de titanio (E 171).

6.2 Incompatibilidades

No se conocen con formas orales.

6.3 Período de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Grageas: No requiere condiciones especiales.

Comprimidos laqueados: No requiere condiciones especiales.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Anafranil 10 mg, grageas: Blister de aluminio/PVC. Cada envase contiene 50 grageas

Anafranil 25 mg, grageas: Blister de aluminio/PVC/PE/PVDC. Cada envase contiene 40 ó 500 grageas

Anafranil 75 mg, comprimidos laqueados: Blister de aluminio/PVC. Cada envase contiene 28 ó 500 comprimidos laqueados

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Los comprimidos laqueados ranurados deben tragarse enteros, aunque se pueden partir por la mitad, para permitir el ajuste de la dosis a las necesidades individuales, no deberán masticarse.

6.7 Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización.

SIGMA TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE, S.P.A.
Viale Shakespeare 47
I-00144– Roma
Italia

Texto revisado: DICIEMBRE 2005