

**Nome Comercial: ANAFRANIL / ANAFRANIL SR - NOVARTIS**

<b><u>Apresentação</u></b>	<b><u>Composição</u></b>	<b><u>Informações Técnicas</u></b>	
<b><u>Indicações</u></b>	<b><u>Contra-indicações</u></b>	<b><u>Precauções</u></b>	<b><u>Interações</u></b>
<b><u>Reações Adversas</u></b>	<b><u>Posologia</u></b>	<b><u>Superdosagem</u></b>	<b><u>Bula Completa</u></b>

### **Formas farmacêuticas e apresentações**

#### **ANAFRANIL**

Drágeas. Embalagens com 20 drágeas de 10 ou 25 mg.  
Solução Injetável. Embalagens com 10 ampolas de solução injetável de 25 mg / 2 ml.

#### **ANAFRANIL SR**

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

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS ACIMA DE 5 ANOS)

### **Composição**

#### **ANAFRANIL**

Cada drágea de 10 mg contém 10 mg de cloridrato de clomipramina. Excipientes: lactose, amido, gelatina, glicerina, talco, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona, dióxido de titânio, açúcar cristal, polietilenoglicol, celulose microcristalina, óxido de ferro amarelo, copolímero de vinilpirrolidona e vinilacetato.

Cada drágea de 25 mg contém 25 mg de cloridrato de clomipramina. Excipientes: dióxido de silício coloidal, lactose, ácido esteárico, glicerina, amido, talco, estearato de magnésio, dióxido de titânio, hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona, açúcar cristal, óxido de ferro amarelo, polietilenoglicol, celulose microcristalina, copolímero de vinilpirrolidona e vinilacetato.

Cada ampola contém 25 mg de cloridrato de clomipramina/ 2 ml.  
Excipientes: glicerina e água bidestilada.

#### **ANAFRANIL SR**

Cada comprimido divisível de liberação lenta contém 75 mg de cloridrato de clomipramina. Excipientes: dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico, estearato de cálcio, eudragit, hidroxipropilmetilcelulose, polisorbato 80, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio e talco.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

#### **Farmacodinâmica**

Grupo farmacoterapêutico: Antidepressivo tricíclico. Inibidor da recaptação de noradrenalina e preferencialmente de serotonina.

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 \*1-adrenolítica, anticolinérgica, anti-histamínica e anti-serotoninérgica (bloqueador do receptor para 5-HT).

Efeito farmacodinâmico: ANAFRANIL atua na síndrome depressiva como um todo, incluindo-se 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 em distúrbio obsessivo-compulsivo, 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.

#### Farmacocinética

##### Absorção

Injetável: A clomipramina é completamente absorvida após injeção intramuscular. Após administração intravenosa ou intramuscular diária e repetida de doses entre 50 e 150 mg de ANAFRANIL, atingem-se as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio (steady-state) na segunda semana de tratamento. Essas variam de <15 a 447ng/ml para clomipramina, e de <15 a 669 ng/ml para o metabólito ativo desmetilclomipramina.

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 desmetilclomipramina. A biodisponibilidade da clomipramina não é significativamente afetada pela ingestão de alimentos. Apenas o início da absorção pode ser ligeiramente retardado e portanto o tempo para pico prolongado. As drágeas e os comprimidos de liberação controlada são bioequivalentes com respeito às quantidades absorvidas.

Durante a administração oral de doses diárias constantes de ANAFRANIL, as concentrações plasmáticas 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 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 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 se ligam a proteínas plasmáticas. O volume de distribuição aparente é 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.

##### Biotransformação

A maior rota de biotransformação da clomipramina é a desmetilação para desmetilclomipramina. Adicionalmente, a clomipramina e a desmetilclomipramina são hidroxiladas para 8-hidroxi-clomipramina e 8-hidróxi-desmetilclomipramina, mas pouco se conhece a respeito de sua atividade in vivo. A hidroxilação da clomipramina e da

desmetilclomipramina estão sob controle genético semelhante ao da debrisoquina. Em metabolizadores fracos de debrisoquina, isso pode levar a altas concentrações de desmetilclomipramina, enquanto as concentrações de clomipramina são pouco influenciadas.

#### Eliminação

Após administração i.m. ou i.v., a clomipramina é eliminada do plasma com uma meia-vida terminal média de 25 h (de 20 a 40 h) ou 18 h, respectivamente. A clomipramina administrada por via oral é eliminada do sangue com uma meia-vida média de 21 h (de 13 a 36 h), e a 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.

#### Características nos pacientes

Em pacientes idosos, graças ao clearance (depuração) metabólico reduzido, as concentrações plasmáticas de clomipramina em qualquer dose administrada são maiores do que em pacientes mais jovens. Os efeitos de insuficiência renal e hepática na farmacocinética da clomipramina não foram ainda determinados.

#### Experiência pré-clínica

De acordo com os dados experimentais disponíveis, ANAFRANIL não possui efeitos mutagênico, carcinogênico ou teratogênico.

### **Indicações**

#### Oral e Injetável

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, por doenças somáticas crônicas;
- Distúrbios depressivos do humor de natureza psicopática, neurótica ou reativa.
- Síndromes obsessivo-compulsivas. Condições dolorosas crônicas.
- Fobias

#### Oral

Crises de pânico, cataplexia associada a narcolepsia, ejaculação precoce e enurese noturna (apenas em pacientes acima de 5 anos de idade e desde que as causas orgânicas tenham sido excluídas).

### **Contra-indicações**

Hipersensibilidade à clomipramina ou sensibilidade cruzada a antidepressivos tricíclicos do grupo dos dibenzazepínicos. ANAFRANIL não pode ser administrado em associação ou dentro de 14 dias antes ou após tratamento com um inibidor da MAO (ver Interações medicamentosas). O tratamento concomitante com inibidores reversíveis seletivos da MAO-A, como a moclobemida, está também contra-indicado. Infarto do miocárdio recente.

### **Advertências**

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, retirada de álcool ou drogas com propriedades

anticonvulsivas (ex.: benzodiazepínicos). A ocorrência de convulsões parece ser dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada não deve ser excedida.

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. Monitorização da função cardíaca e ECG estão indicados em tais pacientes, assim como em pacientes idosos.

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

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.

Muitos dos pacientes portadores de transtorno de pânico apresentam intensificação dos sintomas de ansiedade no início do tratamento com ANAFRANIL. Esse aumento paradoxal do quadro de ansiedade é mais pronunciado durante os primeiros dias de tratamento e, em geral, diminui dentro de duas semanas.

Tem sido observada ocasionalmente indução de psicoses em pacientes esquizofrênicos que utilizaram antidepressivos tricíclicos.

Têm sido também relatados episódios hipomaníacos e maníacos 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-se, 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.

Foram relatados casos isolados de choque anafilático. Deve-se ter precaução quando da administração de ANAFRANIL i.v.

#### Precauções

Antes do início do tratamento é aconselhável verificar-se a pressão arterial do paciente, uma vez que indivíduos com hipotensão postural ou níveis tensionais instáveis poderão sofrer uma queda na pressão arterial. Cautela é também indicada em pacientes portadores de hipertireoidismo ou pacientes em tratamento concomitante com agentes tireoideanos, pela possibilidade de toxicidade cardíaca.

A pacientes com doenças hepáticas recomenda-se monitorização periódica dos níveis das enzimas hepáticas.

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

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

Em pacientes predispostos e em pacientes idosos, os antidepressivos tricíclicos podem induzir psicose (delírios),

particularmente à noite. Esta desaparece dentro de poucos dias após a descontinuação do tratamento.

Risco de suicídio é inerente à depressão grave e pode persistir até que ocorra remissão significativa. No início do tratamento, pode ser indicada, uma terapia combinada com benzodiazepínicos ou neurolépticos (ver "Advertências" e "Interações medicamentosas"). Tem sido relatado que ANAFRANIL está associado a menor número de óbitos após superdosagem do que outros antidepressivos tricíclicos.

É requerido cuidado em pacientes com constipação crônica. Antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, especialmente em pacientes idosos e/ou acamados.

Antes de anestesia local ou geral, o anestesista deve ser avisado de que o paciente tem utilizado ANAFRANIL (ver "Interações medicamentosas").

Aumento nas cáries dentárias tem sido relatado durante tratamentos prolongados com antidepressivos tricíclicos. Verificações dentárias regulares são portanto recomendáveis durante tratamentos prolongados.

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

A retirada abrupta da medicação deve ser evitada pelas possíveis reações adversas (vide "Reações adversas").

#### Gravidez e lactação

A experiência com ANAFRANIL durante a gravidez é limitada. Uma vez que existem relatos isolados sobre uma possível correlação entre o uso de antidepressivos tricíclicos e a ocorrência de efeitos adversos no feto (distúrbios no desenvolvimento), o tratamento com ANAFRANIL durante a gravidez deve ser evitado e apenas considerado se os benefícios para a mãe justificarem o potencial de risco para o feto.

Recém-nascidos cujas mães receberam antidepressivos tricíclicos até o parto apresentaram, durante as primeiras horas ou os primeiros dias, sintomas de retirada do fármaco, tais como dispnéia, letargia, cólica, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão, tremor ou espasmos. 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.

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.

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, sonolência e outros sintomas do SNC (vide Reações adversas); nesses casos eles 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).

#### **Interações medicamentosas**

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, mioclonia, agitação, delírio e coma). O mesmo se aplica quando da 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 monitorizados.

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.

Bloqueadores de neurônios adrenérgicos: ANAFRANIL pode diminuir ou anular o efeito anti-hipertensivo da guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfametildopa. Pacientes que necessitem de co-medicação para hipertensão deverão, portanto, ser tratados com anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente (ex.: diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores).

Drogas simpatomiméticas: ANAFRANIL pode potencializar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ex.: anestésicos locais).

Depressores do SNC: Os antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito do álcool e de outras substâncias depressoras centrais (ex.: barbitúricos, benzodiazepínicos ou anestésicos gerais).

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.

Quinidina: Os antidepressivos tricíclicos não podem ser empregados em combinação com agentes anti-arrítmicos do tipo quinidina.

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina: A co-medicação pode levar a efeitos aditivos no sistema serotoninérgico. Fluoxetina e fluvoxamina podem também aumentar a concentração plasmática de ANAFRANIL, com conseqüentes efeitos adversos.

Indutores de enzimas hepáticas: Fármacos que ativam o sistema enzimático monooxigenase do fígado (ex.: barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, nicotina e contraceptivos orais) podem acelerar o metabolismo e diminuir a concentração plasmática da clomipramina, resultando em redução da eficácia. Níveis plasmáticos de fenitoína e carbamazepina podem aumentar, com conseqüentes efeitos adversos. Pode ser necessário ajustar-se a dose desses fármacos.

Neurolépticos: A co-medicação pode resultar em aumento da concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos, redução no limiar de convulsão e crises convulsivas. A combinação com tioridazina pode produzir arritmias cardíacas graves.

Anticoagulantes: Os antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de fármacos cumarínicos, pela inibição de seu metabolismo hepático. A monitorização cuidadosa da protrombina plasmática é portanto recomendada.

Cimetidina, metilfenidato, estrógenos: Esses fármacos aumentam a

concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos; portanto, a dosagem do agente tricíclico deverá ser reduzida.

Incompatibilidade: A solução injetável de ANAFRANIL é incompatível com a solução injetável de Voltaren e/ou Cataflam.

### **Reações adversas**

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.

Freqüentemente 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 deverá ser suspensa.

Pacientes idosos são particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos ou cardiovasculares. A habilidade desses pacientes em metabolizar e eliminar fármacos pode estar diminuída, levando a risco de concentração plasmática elevada nas doses terapêuticas.

Estimativas de freqüência: freqüente >10%, ocasional >1-10%, raro >0,001-1%, casos isolados <0,001%.

#### **Sistema nervoso central (SNC)**

Efeitos psíquicos:

Freqüentes: sonolência, fadiga, sensação de inquietação e aumento do apetite.

Ocasionais: confusão, desorientação, alucinações (particularmente em pacientes idosos e em pacientes portadores da doença de Parkinson), estados de ansiedade, agitação, distúrbios do sono, mania, hipomania, agressividade, déficit de memória, despersonalização, agravamento da depressão, dificuldade de concentração, insônia, pesadelos, bocejos.

Raro: ativação de sintomas psicóticos.

Efeitos neurológicos:

Freqüentes: vertigens, tremores, cefaléia e mioclonia.

Ocasionais: delírium, distúrbios da fala, parestesia, fraqueza muscular e hipertonia muscular.

Raros: convulsões e ataxia.

Casos isolados: alterações do EEG e hipertermia.

Efeitos anticolinérgicos

Freqüentes: secura da boca, sudorese, constipação, alterações da acomodação visual e/ou visão borrada e distúrbios da micção.

Ocasionais: ondas de calor, midríase.

Casos isolados: glaucoma.

Sistema cardiovascular

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

Raros: arritmias, aumento da pressão arterial.

Casos isolados: distúrbios da condução (ampliação do complexo QRS, alterações PQ, bloqueio do feixe atrioventricular).

Trato gastrointestinal

Freqüente: náusea.

Ocasionais: vômito, distúrbios abdominais, diarreia, anorexia.

Fígado

Ocasionais: elevação do nível das transaminases.

Casos isolados: hepatite com ou sem icterícia.

#### Pele

Ocasionais: reações alérgicas na pele (erupção cutânea (rash), urticária), fotossensibilidade, prurido.

Casos isolados: edema (local ou generalizado); perda de cabelo; para a fórmula injetável: reações locais após a administração intravenosa (tromboflebites, linfangites, sensação de queimação e reações alérgicas).

#### Sistema endócrino e metabolismo

Freqüentes: ganho de peso, distúrbios da libido e da potência.

Ocasionais: galactorréia, aumento do volume das mamas.

Casos isolados: síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD).

#### Hipersensibilidade

Casos isolados: alveolite alérgica (pneumonite) com ou sem eosinofilia, reações anafiláticas / anafilactóides sistêmicas, incluindo-se hipotensão.

#### Sangue

Casos isolados: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia, púrpura.

#### Órgãos dos sentidos

Ocasionais: distúrbios do paladar, zumbido.

#### Outros

Os sintomas a seguir ocorrem ocasionalmente após a interrupção abrupta do tratamento ou após redução de dose: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, insônia, cefaléia, nervosismo e ansiedade.

#### **Posologia e modo de administração**

A posologia e o modo de administração devem ser determinados individualmente e adaptados de acordo com a condição clínica de cada paciente. Em princípio, deverá ser utilizada a menor dose eficaz, devendo a dose ser aumentada com cautela, particularmente quando o paciente for idoso ou adolescente. Esses pacientes, em geral, apresentam uma resposta mais acentuada a ANAFRANIL em relação com os pacientes de idade intermediária.

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

Via oral: Iniciar o tratamento com 1 drágea de 25 mg, 2 a 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido SR de 75 mg uma vez ao dia (preferivelmente à noite). Aumentar a posologia diária gradualmente, por exemplo, 25 mg nos primeiros dias (dependendo de como o medicamento for tolerado) para 4-6 drágeas de 25 mg ou 2 comprimidos de 75 mg (ANAFRANIL SR), 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 2 a 4 drágeas de 25 mg ou 1 comprimido SR de 75 mg.

Via intramuscular: Iniciar o tratamento com 1-2 ampolas de 25 mg; aumentar a posologia em 1 ampola diariamente, até que o paciente esteja recebendo 4-6 ampolas ao dia. Após melhora no estado do paciente, o número de aplicações deverá ser gradualmente reduzido; ao mesmo tempo, mudar o paciente para terapia de manutenção oral.

Infusão intravenosa: Iniciar com 2-3 ampolas (50-75 mg) uma vez ao dia, diluídas e rigorosamente misturadas com 250-500 ml de solução salina isotônica ou de glicose e administradas por meio de infusão intravenosa, durante um período de 1,5-3 horas. Durante a

infusão, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos efeitos adversos. Atenção especial deve ser dedicada à pressão arterial, já que pode ocorrer hipotensão postural.

Uma vez observada melhora nítida, o tratamento com infusão deverá ser administrado por mais 3-5 dias. Para manter a resposta ao tratamento, o medicamento deve continuar a ser administrado por via oral: 2 drágeas de 25 mg que, em geral, são equivalentes a 1 ampola de 25 mg. Poderá ser feita uma fase intermediária entre a terapia intravenosa e o tratamento de manutenção via oral com injeções intramusculares.

A forma injetável não é recomendada para uso em crianças.

**Ataques de pânico, agorafobia:**

Iniciar com 1 drágea de 10 mg ao dia, possivelmente em combinação com um benzodiazepínico. Dependendo de como o medicamento for tolerado, a posologia poderá ser aumentada até que a resposta desejada seja obtida, enquanto se descontinua gradualmente o benzodiazepínico. 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 ou, a partir de 50 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:**

ANAFRANIL deverá ser administrado por via oral na 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).

**Pacientes idosos:**

Iniciar o tratamento com 1 drágea de 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.

**Enurese noturna:**

A dose diária inicial, para crianças com idade entre 5-8 anos é de 2-3 drágeas de 10 mg; para crianças entre 9-12 anos, a posologia é de 1-2 drágeas de 25 mg; para crianças de mais idade, 1-3 drágeas de 25 mg. As doses mais elevadas deverão ser aplicadas aos casos que não respondam adequadamente ao medicamento dentro de uma semana de tratamento. 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.

**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 tomada à noite ou 2 vezes ao dia.

## **Superdosagem**

Não foram relatados casos de superdosagem com ampolas. As informações a seguir referem-se a superdosagem com as formas orais.

Os sinais e sintomas de superdosagem 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.

·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 coreoatetóides, convulsões.

Sistema cardiovascular: hipotensão, taquicardia, arritmia, 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 superdosagem com ANAFRANIL, especialmente crianças, deve ser hospitalizado e mantido sob rigorosa supervisão por ao 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-se a lavagem, e não induzir vômito. Essas medidas são recomendadas para até 12 horas, ou mais, após a superdosagem, 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.

O tratamento dos sintomas é baseado em métodos modernos de terapia intensiva com contínua monitorização da função cardíaca, gasimetria, eletrólitos e, se necessário, medidas emergenciais tais como terapia anticonvulsiva, respiração artificial e ressurreição. Como tem sido relatado que a fisostigmina pode causar bradicardia grave, assistolia e convulsões, seu uso não é recomendado em casos de superdosagem com ANAFRANIL. Hemodiálise ou diálise peritonial não são efetivas, em função da baixa concentração plasmática da clomipramina.

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

As drágeas devem ser protegidas da umidade. As ampolas devem ser protegidas da luz. ANAFRANIL SR deve ser conservado em temperatura ambiente ( entre 15° e 30°). A data de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade. Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando. Nos casos de amamentação, o uso de ANAFRANIL deverá ser suspenso, uma vez que o medicamento passa para o leite materno. As drágeas (10 e 25 mg) e os comprimidos de liberação lenta (75 mg) devem ser ingeridos de preferência à noite. O tratamento com ANAFRANIL não deverá ser interrompido repentinamente sem o conhecimento do seu médico.

Siga a orientação do seu médico, respeitando os horários, as doses e a duração do tratamento. Durante o tratamento com ANAFRANIL, poderão ocorrer reações desagradáveis como: secura da boca, transpiração, constipação, distúrbios visuais, problemas urinários, sonolência, cansaço, aumento de apetite, tonturas, tremores, dores de cabeça, náuseas, ganho de peso, distúrbios da libido e da potência sexual. Ocasionalmente: vermelhidão da pele, confusão mental, agitação, ansiedade, fraqueza muscular, pressão baixa, aumento do número de batimentos cardíacos, vômitos, diarreia, reações alérgicas na pele, aumento das mamas e zumbido. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

**TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Deve ser evitada a ingestão de álcool durante o tratamento.

Contra-indicações: ANAFRANIL é contra-indicado na fase aguda do infarto do miocárdio e a pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de clomipramina ou a qualquer componente da formulação.

Precauções: O médico deverá ser informado se o paciente for portador de doença cardíaca, do fígado, dos rins e/ou das vias urinárias, de hipertireoidismo, glaucoma, epilepsia ou de algum tipo de tumor. Durante o tratamento a longo prazo, devem ser feitos exames odontológicos para observação de cáries. Devem ser feitos exames periódicos de sangue .

Nos pacientes em tratamento, a habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas pode estar afetada.

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA"**

Reg. MS - 1.0068.0061

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF- SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

Inscrição no CGC nº 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

Fabricado de acordo com o processo original de Novartis AG, Suíça; resultante da fusão de Ciba-Geigy e Sandoz.

BDI 190195