

**ANAFRANIL<sup>®</sup> / ANAFRANIL<sup>®</sup> SR**  
cloridrato de clomipramina

**Formas farmacêuticas e apresentações**

**ANAFRANIL**

Drágeas. Embalagens com 20 drágeas de 10 ou 25 mg.

**ANAFRANIL SR**

Comprimidos revestidos 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, hipromelose, estearato de magnésio, dióxido de silício, sacarose, talco, dióxido de titânio, povidona, celulose microcristalina, macrogol, óxido de ferro amarelo e palmitato de cetila.

Cada drágea de 25 mg 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, óxido de ferro amarelo, macrogol, povidona, 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, estearato de cálcio, copolímeros de ácido metacrílico, hipromelose, PEG 40 óleo de rícino hidrogenado, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, talco.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Ação esperada do medicamento:** ANAFRANIL pertence ao grupo de medicamentos conhecidos como antidepressivos tricíclicos, que são usados para tratar a depressão e distúrbios do humor. Outras condições psicológicas que podem ser tratadas com ANAFRANIL são as síndromes obsessivo-compulsivas, estados de pânico e fobias, condições de dor crônica, ejaculação precoce e incontinência urinária noturna em crianças.

**Cuidados de armazenamento:** ANAFRANIL drágeas deve ser protegido da umidade. ANAFRANIL SR deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**Prazo de validade:** A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

**Gravidez e lactação:** 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.

ANAFRANIL não deve ser usado durante a gravidez, a menos que indicado pelo seu médico. Ele irá avaliar o risco potencial de tomar ANAFRANIL durante a gravidez.

A substância ativa de ANAFRANIL passa para o leite materno. Mães são aconselhadas a não amamentarem seus bebês enquanto estiverem tomando ANAFRANIL.

**Cuidados de administração:** Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

O seu médico irá decidir qual a dose mais adequada para o seu caso. Para depressão, distúrbios do humor, síndromes obsessivo-compulsivas e fobias, a dose diária é normalmente de 75 mg a 150 mg. Para ataques de pânico e agorafobia, o tratamento é geralmente iniciado com 10 mg/dia, e após alguns dias, a dose é lentamente aumentada para até 100 mg. Para condições de dor crônica, a dose diária é geralmente de 10 mg a 150 mg. Para incontinência urinária noturna em crianças (de 5 anos ou mais), a dose diária é geralmente de 20 mg a 75 mg, dependendo da idade.

ANAFRANIL deve ser administrado conforme orientação médica. Não tome mais ANAFRANIL do que o indicado e nem com maior frequência ou por mais tempo que o indicado.

Se você acidentalmente tomou uma grande quantidade de ANAFRANIL, relate ao seu médico imediatamente. Você precisará de cuidados médicos.

Os seguintes sintomas de superdose geralmente aparecem dentro de poucas horas: tontura grave, concentração prejudicada, batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares, inquietude e agitação, perda da coordenação muscular e rigidez muscular, dificuldade em respirar, ataques, vômito e febre.

**Interrupção do tratamento:** O tratamento com ANAFRANIL não deverá ser interrompido repentinamente sem o conhecimento do seu médico.

Estados de depressão, síndromes obsessivo-compulsivas e ansiedade crônica requerem tratamento de longo prazo com ANAFRANIL. Não altere ou interrompa o tratamento sem antes perguntar a seu médico. Seu médico pode desejar reduzir a dose gradualmente antes de interromper completamente. Isto auxilia na prevenção de qualquer piora de sua condição e reduz o risco dos sintomas da retirada como dor de cabeça, náusea e desconforto geral.

Se você se esquecer de tomar uma dose, deve tomá-la logo que possível e então, voltar ao esquema habitual. Se já for ou quase for a hora de tomar a próxima dose, tome-a normalmente sem dobrar o número de comprimidos ou drágeas. Se você tiver dúvidas sobre isso, consulte o seu médico.

**Reações adversas:** Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

ANAFRANIL pode causar alguns efeitos adversos em algumas pessoas. Estes efeitos geralmente não precisam de atenção médica e podem desaparecer durante o tratamento uma vez que o corpo se adapta ao medicamento. Informe seu médico se o efeito adverso continuar ou incomodar.

As reações adversas mais comuns são sonolência, cansaço, tontura, inquietude, aumento do apetite, boca seca, constipação, visão borrada, tremores, dores de cabeça, palpitações, náusea, transpiração, ganho de peso, distúrbios da libido e da potência sexual. No início do tratamento, ANAFRANIL pode causar o aumento da ansiedade, mas este efeito geralmente desaparece em duas semanas.

Outros efeitos indesejáveis também podem ocorrer, tais como desorientação, agitação, falta de concentração, distúrbios do sono, excitação exagerada, irritabilidade, agressividade, problema de memória, sentimento isolado de alguma situação (como se estivesse assistindo de longe), piora da depressão, pesadelos, bocejos, formigamento das extremidades, febre, vermelhidão da pele, dilatação das pupilas, queda da pressão sanguínea associada a tontura após levantar-se ou sentar-se repentinamente, aumento da pressão sanguínea, vômito, distúrbios abdominais, diarreia, sensibilidade da pele ao sol, edema (mãos, tornozelos ou qualquer outra parte do corpo inchados), perda de cabelo, aumento das mamas e vazamento de leite, sabor desagradável e zumbido.

Alguns efeitos podem ser sérios. Procure o seu médico imediatamente, caso ocorra qualquer um dos seguintes efeitos: visão ou audição de coisas ou sons que não existem, um distúrbio do sistema nervoso caracterizado por rigidez muscular, febre alta e consciência prejudicada, icterícia, reações na pele (coceira ou vermelhidão), infecção freqüente com febre ou dor de garganta (causada pela diminuição de células brancas no sangue), reações alérgicas com ou sem tosse e dificuldade de respirar, movimentos descoordenados, aumento da pressão ocular, dor grave no estômago, perda de apetite grave, contração repentina dos músculos, fraqueza ou rigidez muscular, espasmo muscular, dificuldade de urinar, batimentos cardíacos rápidos ou irregulares, dificuldade em falar, confusão mental, delírio, alucinações, ataques.

#### **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Tendo em vista que muitos medicamentos interagem com ANAFRANIL, pode ser necessário ajustar as doses ou interromper o tratamento com um dos medicamentos. É especialmente importante informar o médico sobre ingestão diária de álcool, alteração dos hábitos de fumar ou administração de um dos seguintes medicamentos: medicamentos usados para controlar a pressão arterial ou função cardíaca, outros antidepressivos, sedativos, tranquilizantes, anticonvulsivantes (ex. barbitúricos), anti-epiléticos, medicamentos usados para prevenir a agregação plaquetária (anticoagulantes), medicamentos usados para tratar asma ou alergias, medicamentos usados para tratar doença de Parkinson, preparações para tireóide, medicamentos usados para tratar úlceras/queimações como cimetidina, medicamentos usados para tratar *déficit* de atenção/hiperatividade como metilfenidato, contraceptivos orais, estrógenos, medicamentos usados para ajudar os rins a eliminar sal e água aumentando a quantidade de urina produzida (diuréticos).

**Contra-indicações e precauções:** Informe o seu médico, se você: for alérgico ou tiver hipersensibilidade a clomipramina, a qualquer outro antidepressivo tricíclico ou a qualquer outro ingrediente de ANAFRANIL descrito no início desta bula; estiver tomando qualquer medicamento para o tratamento da depressão, tais como inibidores da monoamino oxidase (MAO), inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou inibidores da recaptção noradrenérgica e da serotonina; teve um ataque cardíaco recentemente ou se você tem alguma doença cardíaca grave. Se a resposta para qualquer uma das afirmativas for positiva, provavelmente ANAFRANIL não é adequado para você. Se você não tem certeza se é ou não alérgico, consulte o seu médico.

Informe o seu médico antes e durante o seu tratamento com ANAFRANIL, se você: pensa em suicídio; tem ataques epiléticos, batimentos cardíacos irregulares, esquizofrenia, glaucoma (aumento da pressão intraocular), doença do fígado ou do rim, distúrbio

sangüíneo, dificuldades em urinar (ex. devido a doença da próstata), glândula da tireóide hiperativa, constipação persistente e/ou desmaia facilmente.

Informação para familiares e cuidadores

Você deve monitorar se o seu paciente em depressão demonstra sinais de mudanças de comportamento tais como ansiedade incomum, inquietude, problemas de sono, irritabilidade, agressividade, excitação exagerada ou ainda, piora da depressão ou pensamento sobre suicídio. Se você perceber algum desses sintomas no seu paciente, relate-os ao médico dele, especialmente se eles forem graves, com início repentino ou se forem sintomas novos (não ocorridos antes). Você deve avaliar a emergência de tais sintomas baseado no dia-a-dia, especialmente durante o início do tratamento com antidepressivo e quando a dose é aumentada ou diminuída, uma vez que essas alterações podem ser abruptas.

Sintomas como estes podem estar associados com um aumento no risco de pensamento ou comportamento suicida e indicam a necessidade de monitorar de perto e possível mudança de medicação.

Outras precauções: É importante para seu médico checar o progresso do tratamento regularmente para que se possa fazer ajuste de doses e ajudar a reduzir os efeitos colaterais. Ele pode solicitar alguns testes sanguíneos e medir a pressão arterial e função cardíaca antes e durante o tratamento.

ANAFRANIL pode causar boca seca, que pode aumentar o risco de queda dos dentes. Isto significa que durante o tratamento de longo prazo, você deve fazer avaliações odontológicas regularmente.

Caso você use lentes de contato e apresente irritação dos olhos, fale com seu médico.

Antes de qualquer cirurgia ou tratamento dental, informe seu médico ou dentista que você está tomando ANAFRANIL.

ANAFRANIL pode causar maior sensibilidade da pele ao sol. Proteja-se da luz solar direta e use roupas protetoras e óculos de sol.

ANAFRANIL e idosos: Os pacientes idosos geralmente precisam de doses mais baixas do que os pacientes mais jovens. As reações adversas são mais prováveis de ocorrerem em pacientes idosos. Seu médico irá fornecer qualquer informação especial sobre o cuidado da dose e a necessidade de observação de perto do paciente.

ANAFRANIL e crianças: ANAFRANIL não deve ser administrado a crianças ou adolescentes a menos que seja especificamente prescrito pelo médico. Seu médico irá fornecer qualquer informação especial sobre o cuidado da dose e a necessidade de observação de perto do paciente.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

ANAFRANIL drágeas contém lactose e sacarose. Se você tiver intolerância para alguns açúcares (ex. lactose, sacarose), informe ao seu médico antes de tomar ANAFRANIL.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: Nos pacientes em tratamento, a habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas pode estar afetada. ANAFRANIL pode provocar sonolência ou diminuir o estado de alerta, ou pode causar visão borrada. Caso isso ocorra, não dirija ou opere máquinas ou realize qualquer atividade que necessite total atenção. A ingestão de álcool pode aumentar a sonolência.

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### FARMACODINÂMICA

#### Grupo farmacoterapêutico

Antidepressivo tricíclico. Inibidor da recaptação de noradrenalina e preferencialmente de serotonina (inibidores não seletivos da recaptação de monoamina).

#### 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 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 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.

### FARMACOCINÉTICA

#### Absorção

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. 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 *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 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 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 e 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 por CYP2D6.

### Eliminação

A clomipramina administrada por via oral 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 *N*-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 (veja **Pacientes idosos**).

## **EXPERIÊNCIA PRÉ-CLÍNICA**

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

## **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, por doenças somáticas crônicas.
- Distúrbios depressivos do humor de natureza psicopática, neurótica ou reativa.
- Síndromes obsessivo-compulsivas.
- Fobias e crises de pânico.
- Cataplexia associada a narcolepsia
- Condições dolorosas crônicas.
- Ejaculação precoce.

### Crianças e adolescentes

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 recomendada.

### **CONTRA-INDICAÇÕES**

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

*ANAFRANIL não pode ser administrado em associação, 14 dias antes ou 14 dias após tratamento com um inibidor da MAO (veja **Interações medicamentosas**). O tratamento concomitante com inibidores reversíveis seletivos da MAO-A, como a moclobemida, está também contra-indicado.*

*Infarto do miocárdio recente.*

*Síndrome congênita do QT prolongado.*

### **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**

#### 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 e adolescentes 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 (veja **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 (veja também **Descontinuação do tratamento nesta seção – Precauções e advertências**).*

*Familiares 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 (veja **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. 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 psicoses em pacientes com esquizofrenia que utilizaram antidepressivos tricíclicos.

Foram também relatados episódios hipomaniacos 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 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 e em pacientes idosos, os antidepressivos tricíclicos podem induzir psicose (delírios), particularmente à noite. Esta desaparece em poucos dias após a descontinuação do tratamento (veja **Pacientes idosos**).

#### 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. Monitorização da função cardíaca e ECG estão indicados em tais pacientes, assim como em pacientes idosos (veja **Pacientes idosos**).

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. Portanto, a administração concomitante de drogas que podem causar acúmulo de clomipramina deve ser evitada. Da mesma forma, a administração concomitante de drogas que podem prolongar o intervalo QTc deve ser evitada (veja **Posologia 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 (veja **Posologia e Interações medicamentosas**).

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.

#### Síndrome da serotonina

Devido ao risco de toxicidade serotonérgica, 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 co-medicações serotonérgicas como ISRSs e ISRSNas, antidepressivos tricíclicos ou lítio (veja **Posologia 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 drogas com propriedades anticonvulsivas (ex.: benzodiazepínicos). A ocorrência de convulsões parece ser dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada 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 mucóides 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.

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

Requer-se cuidado em pacientes com constipação crônica. Antidepressivos tricíclicos podem causar ileo paralítico, especialmente em pacientes idosos e/ou acamados (veja **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 sangüíneas tenham sido relatadas apenas em casos isolados, a contagem periódica de células sangüíneas e monitorização 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 anestesista deve ser avisado de que o paciente tem utilizado ANAFRANIL (veja **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 afilada, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode ser associada a determinados sintomas (veja **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.

### **Gravidez e lactação**

#### Gravidez:

*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 abstinência do fármaco tais como dispnéia, 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.*

#### *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.*

#### ***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 (veja **Reações adversas**). Nesses casos eles não devem dirigir, operar máquinas ou executar qualquer atividade que requeira estado de vigiância. Os pacientes devem também ser alertados de que o álcool ou outras drogas podem potencializar esses efeitos (veja **Interações medicamentosas**).*

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações relacionadas com a farmacodinâmica**

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.: vasodilatadores ou betabloqueadores).

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.

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

Diuréticos: Os diuréticos podem levar a hipocalcemia, que aumenta alternadamente o risco de prolongamento do intervalo QTc e “torsades de pointes”. A hipocalcemia deve portanto ser tratada antes da administração de ANAFRANIL (veja **Posologia e Precauções e advertências**).

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). 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 (veja **Contra-indicações**).

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.

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS): A co-medicação com ISRSs pode levar a efeitos aditivos no sistema serotoninérgico (veja **Agentes serotoninérgicos**).

Agentes serotoninérgicos: A síndrome da serotonina pode possivelmente ocorrer quando a clomipramina é administrada com co-medicações serotoninérgicas como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), inibidores da recaptção noradrenérgica e da serotonina (ISRSNas), antidepressivos tricíclicos ou lítio (veja **Posologia e Precauções e advertências**). Antes e após o tratamento com fluoxetina um período de *washout* (intervalo) de duas a três semanas é aconselhável.

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

### **Interações relacionadas com a farmacocinética**

ANAFRANIL (clomipramina) é predominantemente eliminado através do metabolismo. A rota primária de metabolismo é a desmetilação para a forma do metabólito ativo, *N*-desmetilclomipramina, seguida de uma hidroxilação e posterior conjugação tanto da *N*-desmetilclomipramina como do fármaco inalterado. Vários citocromos P450 são envolvidos na desmetilação, principalmente CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. A eliminação dos dois componentes ativos é por hidroxilação e esta é catalisada pelo CYP2D6.

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.

- Inibidores da MAO, que também são potentes inibidores de CYP2D6 *in vivo*, como a moclobemida, são contra-indicados para administração concomitante com clomipramina (veja **Contra-indicações**).
- Antiarrítmicos (como quinidina e propafenona) que são potentes inibidores de CYP2D6, não devem ser usados em associação com antidepressivos tricíclicos.
- ISRSs que 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 pela administração concomitante de fluvoxamina, *N*-desmetilclomipramina diminuiu em aproximadamente 2 (duas) vezes (veja **Posologia e Precauções e Advertências**).
- A administração concomitante de neurolépticos (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.

- 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.
- 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* 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.
- O metilfenidato (ex. Ritalina) também pode aumentar as concentrações de antidepressivos tricíclicos por inibir potencialmente seu metabolismo e uma redução da dose do antidepressivo tricíclico pode ser necessária.
- Alguns antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de drogas cumarínicas 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 administração concomitante de fármacos que induzem as enzimas do citocromo P450, particularmente CYP3A4, CYP2C19 e/ou CYP1A2 pode acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia do ANAFRANIL.

- Indutores de CYP3A e CYP2C, como rifampicina ou anticonvulsivantes (ex. barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem diminuir as concentrações de clomipramina.
- 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).

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.

## 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. 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 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 (veja **Pacientes idosos**).

As reações adversas estão classificadas por incidência, com as mais freqüentes primeiro, utilizando-se o seguinte critério: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raro ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados.

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

#### Efeitos psíquicos

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

Comuns: 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.

Incomuns: ativação de sintomas psicóticos.

#### Efeitos neurológicos

Muito comuns: vertigens, tremores, cefaléia e mioclonia.

Comuns: delírio, distúrbios da fala, parestesia, fraqueza muscular e hipertonia muscular.

Incomuns: convulsões e ataxia.

Muito raros: alterações do EEG, hipertermia, síndrome neuroléptica maligna..

#### Efeitos anticolinérgicos

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

Comuns: ondas de calor, midríase.

Muito raros: glaucoma, retenção urinária.

### **Sistema cardiovascular**

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

Incomuns: arritmias, aumento da pressão arterial.

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

### **Trato gastrointestinal**

Muito comum: náusea.

Comuns: vômito, distúrbios abdominais, diarreia, anorexia.

### **Fígado**

*Comum: elevação do nível das transaminases.*

*Muito raros: hepatite com ou sem icterícia.*

#### **Pele**

*Comuns: reações alérgicas na pele [erupção cutânea (rash), urticária], fotossensibilidade, prurido.*

*Muito raros: edema (local ou generalizado), perda de cabelo.*

#### **Sistema endócrino e metabolismo**

*Muito comuns: ganho de peso, distúrbios da libido e da potência.*

*Comuns: galactorréia, aumento do volume das mamas.*

*Muito raros: síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD).*

#### **Hipersensibilidade**

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

#### **Sangue**

*Muito raros: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia, púrpura.*

#### **Órgãos dos sentidos**

*Comuns: distúrbios do paladar, zumbido.*

#### **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, cefaléia, nervosismo e ansiedade (veja **Precauções e advertências**).*

### **POSOLOGIA**

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com ANAFRANIL (veja **Precauções e advertências**).

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. 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 drogas que prolongam o intervalo QT ou outros agentes serotoninérgicos sejam co-administrados (veja **Precauções e advertências e Interações medicamentosas**).

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

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.

Ataques de pânico, agorafobia:

Iniciar com 1 drágea de 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 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.

Crianças e adolescentes:

- *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 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; acima de 12 anos de 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.

**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.

### **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. 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-se 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.

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 reanimação. 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.

### **PACIENTES IDOSOS**

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.

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 (veja **Precauções e Advertências**).

Monitorização da função cardíaca e ECG estão indicados em pacientes idosos. 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.

Com relação à posologia, em princípio, deverá ser utilizada a menor dose eficaz devendo a dose ser aumentada com cautela, particularmente quando o paciente for idoso (para maiores detalhes veja o item **Posologia**).

**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.

**Fabricado por:** Novartis Biociências S.A.  
Av. Ibirama, 518 - Complexo 441/3 - Taboão da Serra - SP  
CNPJ: 56.994.502/0098-62  
Indústria Brasileira

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



*BPI 18.06.07*

*2007-PSB-GLC-0079-s*