

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Anafranil 10 mg comprimidos recubiertos
Anafranil 25 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Anafranil 10 mg contiene: 10 mg de clomipramina hidrocloreuro.
Excipientes con efecto conocido: sacarosa (28.234 mg por comprimido) y lactosa (12 mg por comprimido).

Cada comprimido recubierto de Anafranil 25 mg contiene: 25 mg de clomipramina hidrocloreuro.
Excipientes con efecto conocido: sacarosa (16,52 mg por comprimido) y lactosa (15 mg por comprimido).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

Anafranil 10 mg son comprimidos recubiertos amarillos y triangulares.
Anafranil 25 mg son comprimidos recubiertos amarillos y redondeados.

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.

Población pediátrica

- Trastorno obsesivo-compulsivo.
- Enuresis nocturna (sólo en pacientes 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 de seguridad y eficacia de Anafranil en el tratamiento de estados depresivos de varias etiologías y sintomatologías, 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

Posología

Las formulaciones de liberación inmediata (Anafranil 10mg y Anafranil 25mg) y las de liberación prolongada (Anafranil 75mg) podrán ser intercambiadas como dosis equivalentes.

Adultos

Antes de iniciar el tratamiento con clomipramina deberá tratarse la hipocaliemia (ver sección 4.4).

La posología se determinará individualmente y se adaptará al cuadro clínico del paciente. En principio se intentará obtener un efecto óptimo con dosis lo más bajas posible, incrementándolas cuidadosamente.

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 sí podría favorecer la presentación de reacciones adversas. Una vez que la respuesta se haya obtenido, se deberá mantener el tratamiento con la dosis óptima para evitar una recaída. Los pacientes con historia de depresiones recurrentes, deberán mantener el tratamiento durante un largo periodo de tiempo. Se deberá valorar periódicamente la duración del tratamiento de mantenimiento y la necesidad de un tratamiento adicional.

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 y 4.5).

Se deberá evitar una suspensión brusca del tratamiento con Anafranil ya que pueden aparecer síntomas de abstinencia. Además, tras un uso regular durante un periodo prolongado, la suspensión del tratamiento se realizará progresivamente y el paciente será cuidadosamente monitorizado después de la suspensión del tratamiento.

Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, y fobias:

Iniciar el tratamiento con un comprimido recubierto de 25 mg 2 veces 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 comprimidos recubiertos de 25 mg (100 – 150 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 comprimidos de 25 mg (50 – 100 mg). En tratamientos crónicos, cada 6-12 meses se evaluará la necesidad de continuar con el mismo.

Crisis de angustia (panic attacks):

Iniciar el tratamiento con un comprimido recubierto 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.

Narcolepsia acompañada de cataplejía:

Se administrará una dosis diaria de 25-75 mg.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Generalmente, los pacientes de edad avanzada muestran una respuesta más intensa a Anafranil que los pacientes de grupos de edad intermedia, por tanto, Anafranil se deberá usar con precaución en pacientes de edad avanzada y la dosis se incrementará con prudencia. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis inferior a la utilizada en adultos: un comprimido recubierto 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.

Población pediátrica

Generalmente, los niños y adolescentes muestran una respuesta más intensa a Anafranil que otros pacientes de grupos de edad intermedia, por tanto, Anafranil se deberá usar con precaución en pacientes adolescentes y la dosis se incrementará con prudencia.

Trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis inicial es de 25 mg al día, y se podrá aumentar 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: un comprimido recubierto 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.

Posteriormente, se podrán administrar dosis mayores en pacientes que no respondan completamente a dosis menores.

Los comprimidos recubiertos se tomarán normalmente en una única toma 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.

Pacientes con insuficiencia renal

Anafranil deberá ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4.).

Pacientes con insuficiencia hepática

Anafranil deberá ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4.).

Forma de administración

Vía oral. La forma de administración deberá ser adaptada a las condiciones individuales del paciente. Anafranil puede ser administrado con o sin alimentos

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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). 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 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, adolescentes y adultos menores de 25 años 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) 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 “Abandono del tratamiento” en la sección 4.4.).

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) 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 por sobredosificación 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.). 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, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis (delirios) inducida por fármacos, particularmente de noche. Éstas 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.

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 y 4.5). 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).

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 y 4.5). 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, p.ej. lesión cerebral de etiología diversa, uso concomitante de neurolépticos, abstinencia de alcohol o fármacos con propiedades anticonvulsivantes (p.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 antidepresivos tricíclicos a pacientes con enfermedad hepática grave y tumores de la médula suprarrenal (p. ej. feocromocitoma, neuroblastoma), en los cuales podría provocar una crisis hipertensiva.

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).

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

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.

En pacientes de edad avanzada, se recomienda una monitorización de la función cardíaca mediante un ECG.

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.

No se encuentran disponibles datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación al crecimiento, maduración y el desarrollo cognitivo y neurológico.

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).

Abandono del tratamiento

Debe evitarse una interrupción repentina de la medicación debido a posibles reacciones adversas (ver sección 4.8). 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., para una descripción de los riesgos de interrupción de clomipramina.)

Advertencias sobre excipientes

Anafranil 10 mg y Anafranil 25 mg comprimidos recubiertos

Estos medicamentos contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar estos medicamentos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que modifican la respuesta farmacológica (farmacodinamia)

- *Agentes anticolinérgicos*: Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto de fármacos con propiedades anticolinérgicas (fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, antihistamínicos, atropina, biperideno) a nivel ocular, sistema nervioso central, intestino y vejiga.
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs)*: La comedicación con ISRSs puede conducir a efectos aditivos en el sistema serotoninérgico. El síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando la clomipramina se administra concomitantemente con medicación serotoninérgica, por ejemplo ISRSs, inhibidores de la recaptación noradrenérgica y de la serotonina (ISRSNas), antidepresivos tricíclicos o litio (ver sección 4.2 y sección 4.4). Se aconseja un periodo de lavado de dos o tres semanas antes y después del tratamiento con fluoxetina.
- *Bloqueantes adrenérgicos*: La clomipramina puede disminuir o anular los efectos antihipertensivos de la guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina y alfametildopa. En aquellos pacientes que requieren comedicación 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 torsades de pointes. La hipocaliemia, por lo tanto, deberá tratarse antes de iniciar el tratamiento con clomipramina (ver sección 4.2 y sección 4.4).
- *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).

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.

- *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).

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.

Interacciones que aumentan la concentración plasmática de Anafranil

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*: Los que son potentes inhibidores *in vivo* del CYP2D6, como por ejemplo la moclobemida, están contraindicados en la coadministración con clomipramina (ver sección 4.3).
- *Antiarrítmicos*: Como p.ej. quinidina y propafenona, que son potentes inhibidores de CYP2D6, no deben usarse en combinación con antidepresivos tricíclicos.
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs)*: 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 y 4.4.)
- *Antipsicóticos*: La comedición con neurolépticos (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.
- *Cimetidina*: La administración conjunta con el antagonista del receptor H2 de la histamina, (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.
- *Anticonceptivos orales*: 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.

- *Metilfenidato*: 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.
- *Anticoagulantes*: 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.
- *Terbinafina*: La administración concomitante de Anafranil y el antifúngico oral terbinafina (potente inhibidor del CYP2D6) puede aumentar la exposición y acumulación de clomipramina y *N-desmetilclomipramina*. Por lo tanto, será recomendable un ajuste de la dosis de Anafranil cuando se administre conjuntamente con terbinafina oral.
- *Valproato*: La administración concomitante de clomipramina con valproato puede producir la inhibición del CYP2C y/o las enzimas UGT, pudiendo producir un aumento de los niveles plasmáticos de clomipramina y *N-desmetilclomipramina*.
- *Pomelo y zumos de pomelo o arándanos*: La administración concomitante de Anafranil con pomelo o zumo de pomelo o arándanos puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de clomipramina.

Interacciones que disminuyen la concentración 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.

- *Rifampicina*: Como inductor de CYP3A y CYP2C, pueden reducir las concentraciones de clomipramina.
- *Anticonvulsivantes*: Como los barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, pueden reducir las concentraciones de clomipramina al ser inductores de CYP3A y CYP2C.
- *Fumadores*: 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*).
- *Colestipol y colestiramina*: La administración concomitante de Anafranil con iones intercambiadores de resinas, puede reducir la concentración plasmática de clomipramina. Se recomienda la administración de clomipramida al menos 2 horas antes o 4-6 horas después de la administración de estas resinas.

- *Hierba de San Juan*: La administración concomitante de Anafranil con hierba de San Juan puede reducir la concentración plasmática de clomipramina.

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. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos que soporten recomendaciones especiales en mujeres en edad fértil.

Embarazo

Existen pocos datos del uso de Anafranil en embarazadas que indique un daño potencial en el feto o que cause malformaciones congénitas. Anafranil deberá usarse con precaución durante el embarazo y sólo cuando los beneficios sean superiores al riesgo potencial sobre 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.

Fertilidad

No se han detectado efectos en la función reproductora, incluyendo la fertilidad masculina y femenina en ratas (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe advertirse a los pacientes que se tratan con clomipramina que puede producirse, visión borrosa, mareos, y otros síntomas del sistema nervioso central tales como somnolencia, alteración de la atención, confusión, desorientación, aumento de la depresión, delirios, etc. (ver sección 4.8), 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.).

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.

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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos psiquiátricos

- *Muy Frecuente*: inquietud.
- *Frecuente*: confusión, desorientación, alucinaciones (particularmente en los pacientes geriátricos y con enfermedad de Parkinson), ansiedad, agitación, trastornos del sueño, manía, hipomanía, agresividad, despersonalización, agravamiento de la depresión, insomnio, pesadillas, delirios.
- *Poco frecuente*: activación de síntomas psicóticos.

Trastornos del sistema nervioso

- *Muy frecuente*: mareos, temblor, dolor de cabeza, mioclonos, somnolencia.
- *Frecuente*: trastornos del lenguaje, parestesias, hipertonía, trastornos del gusto, pérdida de memoria, pérdida de concentración.
- *Poco frecuente*: convulsiones, ataxia.
- *Muy raras*: Síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- *Frecuentes*: debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

- *Muy frecuentes*: trastornos de la micción.
- *Muy raros*: retención urinaria.

Trastornos vasculares

- *Frecuentes*: sofocos.

Trastornos cardiacos

- *Frecuente*: 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 frecuente*: 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, torsades de pointes, especialmente en pacientes con hipocaliemia).

Trastornos gastrointestinales

- *Muy frecuente*: náuseas, sequedad de boca, estreñimiento.
- *Frecuente*: vómitos, trastorno gastrointestinal, diarrea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- *Muy frecuentes*: aumento del apetito.
- *Frecuente*: anorexia.

Trastornos hepatobiliares

- *Muy raros*: hepatitis con o sin ictericia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- *Muy frecuentes*: hiperhidrosis.
- *Frecuentes*: reacciones alérgicas cutáneas (rash cutáneo, urticaria), fotosensibilidad, prurito.
- *Muy raros*: púrpura.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- *Muy frecuentes*: fatiga.
- *Muy raros*: edema (local o generalizado), alopecia, hiperpirexia.

Trastornos endocrinos

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- *Muy frecuente*: trastornos de la libido, disfunción eréctil.
- *Frecuente*: galactorrea, aumento del tamaño de los senos.

Trastornos del sistema inmunológico

- *Muy raros*: reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides incluyendo hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- *Frecuentes*: bostezos.
- *Muy raros*: alveolitis alérgica (neumonitis) con o sin eosinofilia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- *Muy raros*: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos del oído y del laberinto

- *Frecuentes*: tinnitus.

Trastornos oculares

- *Muy frecuentes*: trastornos de la acomodación visual, visión borrosa.
- *Frecuentes*: midriasis.
- *Muy raros*: glaucoma.

Exploraciones complementarias

- *Muy frecuentes*: aumento de peso.
- *Frecuente*: elevación de las transaminasas.
- *Muy raras*: electroencefalograma anormal.

Reacciones adversas adicionales de informes espontáneos post-comercialización

La siguiente información adicional sobre reacciones adversas se ha identificado tanto con formulaciones de Anafranil orales como intravenosas e intra musculares. Debido a que estas reacciones adversas han sido notificadas espontáneamente desde un indeterminado tamaño de población, no siempre es posible estimar su frecuencia.

Trastornos del Sistema nervioso

Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales (incluyendo acatisia y discinesia tardía).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: rabdomiolisis (como complicación del síndrome neuroléptico maligno).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: insuficiencia eyaculatoria, eyaculación retardada.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: aumento de prolactina en sangre.

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.).

Fractura de huesos:

Estudios epidemiológicos centrados principalmente en pacientes de 50 años o mayores, muestran un incremento del riesgo de fracturas de huesos en pacientes que reciben ISRS y antidepresivos tricíclicos. El mecanismo de acción de este riesgo se desconoce.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los signos y síntomas de la sobredosificación con clomipramina son similares a aquellos observados con otros antidepresivos tricíclicos. Las principales complicaciones constituyen las anormalidades 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: somnolencia, estupor, coma, ataxia, inquietud, agitación, hiperreflexía, rigidez muscular y coreoatetosis, convulsiones. Además, se podrían dar síntomas relacionados con el síndrome serotoninérgico (p.ej. hiperpirexia, mioclono, 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.

En caso de sobredosis de clomipramina no es recomendable el empleo de fisostigmina ya que podría producirse bradicardia grave, asistolia 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, código ATC: N06AA04. Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y preferentemente de serotonina (inhibidores no selectivos de la recaptación de las monoaminas).

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 antiserotoninérgicas (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.

Tras la administración de 25 mg de comprimidos recubiertos y de 75 mg de comprimidos de liberación prolongada, las concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) de clomipramina fueron de 63,37±12,71 ng/ml (T_{max} 4,83±0,39h) y de 32,55±8,10 ng/ml (T_{max} 9,00±1,81h) respectivamente. La dosis de 75 mg por día, administrada ya sea en comprimidos recubiertos de 25 mg de liberación inmediata tres veces al día o de comprimidos de liberación prolongada 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, *N-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 % más altas que las de la clomipramina.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 97,6 %. La clomipramina es ampliamente distribuida por todo el cuerpo, 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, además de atravesar la placenta.

Metabolismo o Biotransformación

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 clomipramina se puede hidroxilar en la posición 2 y la *N-desmetilclomipramina* puede desmetilarse más para formar la *N-desmetilclomipramina*. 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 *N-desmetilclomipramina* con una semivida de 36 h.

Alrededor de 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 *N-desmetilclomipramina* inalteradas que se excreta por orina es casi del 2 % y del 0,5% de la dosis administrada, respectivamente.

Características de los pacientes

Pacientes de edad avanzada

Debido a un reducido aclaramiento metabólico en estos pacientes, las concentraciones plasmáticas de clomipramina a cualquier dosis administrada son más altas que en pacientes jóvenes. Clomipramina se debe administrar con precaución en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No existen informes específicos que describan la farmacocinética de clomipramina en insuficiencia renal. Aunque el principio activo se excrete como metabolitos inactivos en orina y heces, la acumulación de metabolitos inactivos puede resultar en una acumulación de ambos (principio activo y metabolito activo). En casos de insuficiencia renal moderada o grave, se recomienda la monitorización del paciente durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática puede tener un impacto sobre la farmacocinética, ya que la clomipramina es metabolizada por el hígado por CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 y CYP1A2. La clomipramina se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Sensibilidad étnica

Aunque no ha sido ampliamente estudiado el impacto en la farmacocinética de la sensibilidad étnica y racial, el metabolismo de la clomipramina y sus metabolitos activos es liderado por factores genéticos, lo que conlleva a un pobre o amplio metabolismo del principio activo. Los datos disponibles sobre el metabolismo de la clomipramina en caucásicos, no pueden extrapolarse a asiáticos, japoneses ni chinos debido a las notables diferencias del metabolismo de la clomipramina entre estos dos grupos étnicos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Se ha observado fosfolipidosis y cambios testiculares (comúnmente asociados a los compuestos tricíclicos) a dosis 10 veces superiores a la dosis máxima posológica recomendada en humanos de clomipramina hidrocloreuro.

Toxicidad Reproductiva

No se han detectado efectos en la función reproductora, incluyendo la fertilidad masculina y femenina, en ratas a dosis de hasta 24 mg/kg.

No se han detectado efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos a dosis de hasta 100, 50 y 60 mg/kg respectivamente.

Mutagenicidad

Se han realizado varios estudios in vivo y in vitro que no revelaron actividad mutagénica de la clomipramina hidrocloreuro.

Carcinogenicidad

No se han establecido evidencias de carcinogenicidad en ratones ni ratas tras 104 semanas de tratamiento con clomipramina hidrocloreuro.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

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

6.2. Incompatibilidades

No procede .

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Ninguna de las formas farmacéuticas orales requieren condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Anafranil 10 mg comprimidos recubiertos: Blister de aluminio/PVC. Cada envase contiene 50 comprimidos recubiertos.

Anafranil 25 mg comprimidos recubiertos: Blister de aluminio/PVC. Cada envase contiene 40 ó 500 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No procede.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna, Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

49.656 - Anafranil 10 mg, comprimidos recubiertos

44.656 - Anafranil 25 mg, comprimidos recubiertos

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Anafranil 10 mg comprimidos recubiertos: Diciembre 1971/ Revalidado: Junio 2007

Anafranil 25 mg comprimidos recubiertos: Junio 1967/ Revalidado: Junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020