

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Anafranil 25 mg/2 ml solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola contém 25 mg de cloridrato de clomipramina em 2 ml de solução aquosa.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento dos estados depressivos de etiologias e sintomatologias diversas, incluindo:

- Formas endógenas reativas, neuróticas, orgânicas, mascaradas e involutivas de depressão, depressão associada a esquizofrenia e perturbações da personalidade, síndromes depressivas devido a pré-senilidade ou senilidade, a condições dolorosas crónicas e a patologias somáticas crónicas, alterações emocionais depressivas de natureza reativa, neurótica ou psicopática.

- Síndromes obsessivas-compulsivas.

- Fobias.

- Catalepsia associada a narcolepsia.

- Condições dolorosas crónicas.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Adultos

Antes de se iniciar o tratamento com Anafranil, devem ser tratadas as situações de hipocaliemia (ver secção 4.4). A posologia e o método de administração devem ser adaptados individualmente à situação do doente. Pretende-se alcançar um efeito ótimo, mantendo simultaneamente as doses o mais reduzidas possível, aumentando-as cuidadosamente. Após se obter uma resposta, a terapêutica de manutenção deve ser mantida na dose ótima para evitar recaídas. Doentes com história de depressões recorrentes requerem tratamento de manutenção por um longo período de tempo. A

duração do tratamento de manutenção e a necessidade de tratamento adicional deve ser avaliada periodicamente.

Como precaução contra um possível prolongamento do intervalo QTc e toxicidade serotoninérgica, é aconselhada a adesão às doses recomendadas de Anafranil e qualquer aumento da dose deve ser efetuado com precaução se forem coadministrados outros agentes serotoninérgicos (ver secções 4.4 e 4.5).

A descontinuação abrupta da terapêutica com Anafranil deve ser evitada devido aos sintomas de privação. As doses devem ser descontinuadas gradualmente após utilização regular por um período de tempo e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quando a terapêutica com Anafranil é descontinuada.

#### Injeções intramusculares

Iniciar com 25-50 mg por via intramuscular e aumentar a dose em 25 mg por dia até que seja administrado ao doente 100-150 mg.

#### Perfusão endovenosa

Iniciar com 50-75 mg por via intravenosa, uma vez ao dia

#### População pediátrica

Não está recomendado para uso na criança e nos adolescentes.

#### População geriátrica (idade $\geq 65$ anos)

Os doentes idosos geralmente têm uma resposta superior ao Anafranil do que os doentes de grupos etários intermédios. Anafranil deve ser usado com precaução em doentes idosos e as doses devem ser aumentadas com precaução.

#### Doentes com compromisso renal

Anafranil deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal (ver secção 4.4).

#### Doentes com compromisso hepático

Anafranil deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.4).

#### Modo de administração

O modo de administração deve ser adaptado à condição individual do doente

#### Injeções intramusculares:

logo que se verifique melhoria no estado do doente, deverá ser reduzido gradualmente o número de injeções intramusculares, enquanto é feita a mudança para a terapêutica oral.

#### Injeções intravenosas:

- As ampolas devem ser diluídas e misturadas com 250-500 ml de solução salina ou de glucose e feita a perfusão intravenosa por um período de 1,5-3 horas.
- Durante a administração os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar efeitos adversos. Deve ter-se particular atenção à pressão arterial, pois pode ocorrer hipotensão postural. Logo que se verifique uma melhoria no estado do doente, o tratamento deve ser mantido por 3-5 dias. Para manter uma resposta no doente, a medicação deve ser continuada por via oral; 2 comprimidos de 25 mg é geralmente equivalente a 1 ampola de 25 mg.
- A mudança gradual da administração injetável para o tratamento de manutenção com forma oral pode ser obtida por se mudar primeiramente para a administração intramuscular.
- Deverá ser reduzido gradualmente o número de injeções intramusculares, enquanto é feita a mudança para a terapêutica oral.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou sensibilidade cruzada aos antidepressivos tricíclicos do grupo das dibenzazepinas.
- Anafranil não deve ser administrado em combinação com, ou no período de 14 dias antes ou após tratamento com um inibidor da MAO (ver secção 4.5). O tratamento concomitante com inibidores seletivos, reversíveis, da MAO-A, tais como a moclobemida, está igualmente contraindicado.
- Enfarte do miocárdio recente.
- Síndrome congénita do intervalo QT prolongado.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Choque anafilático

Foram referidos casos isolados de choque anafilático. Devem ser tomadas as devidas precauções na administração de Anafranil por via endovenosa.

##### Suicídio/ideação suicida/agravamento da situação clínica

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, auto-agressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio).

O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas ou mais de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais o Anafranil é prescrito podem estar associados ao aumento do risco de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, estas situações podem ser comorbilidades com os distúrbios depressivos major. Consequentemente, no tratamento de doentes com outros distúrbios psiquiátricos deverão ser tomadas as mesmas precauções que aquando da terapêutica de doentes com distúrbios depressivos major.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio, que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo. A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa em particular nos doentes de maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas.

Os doentes e os prestadores de cuidados de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamento relacionados com o suicídio e para procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

#### Risco de suicídio

O risco de suicídio é inerente a depressões variadas e pode persistir até ocorrer remissão significativa. Os doentes com perturbações depressivas, tanto adultos como crianças, podem sofrer um agravamento da depressão e/ ou de comportamentos suicida ou de outros sintomas do foro psiquiátrico que estejam a ser tratados com medicação antidepressiva. Em estudos de curta duração em crianças, adolescentes e jovens adultos com menos de 25 anos com perturbações depressivas e outras perturbações do foro psiquiátrico, os antidepressivos aumentaram o risco da ocorrência de comportamentos suicidas.

Todos os doentes tratados com Anafranil para qualquer das indicações devem ser monitorizados de perto para o agravamento clínico, comportamento suicida, e outros sintomas do foro psiquiátrico (ver secção 4.8), especialmente durante a fase inicial do tratamento ou na altura da alteração da posologia.

Nestes doentes deve-se considerar uma alteração do regime terapêutico, incluindo a possibilidade de interromper o tratamento, em especial se estas alterações forem graves, se existir início súbito ou se o doente não apresentava estes sintomas anteriormente (ver a "Descontinuação do tratamento" na secção 4.4).

As famílias e os prestadores de cuidados de saúde tanto de crianças como dos doentes adultos tratados com antidepressivos tanto para indicações psiquiátricas como não-psiquiátricas, devem ser alertados para a necessidade de monitorizar os doentes para o aparecimento de qualquer outro sintoma do foro psiquiátrico (ver secção 4.8), bem como para o aparecimento de comportamentos suicidas e relatar imediatamente esses sintomas aos prestadores de cuidados de saúde.

A associação de Anafranil com mortes por sobredosagem é inferior à observada com outros antidepressivos tricíclicos.

#### Outros efeitos psiquiátricos

Muitos doentes com crises de pânico apresentam sintomas de ansiedade mais acentuados no início do tratamento com Anafranil (ver secção 4.2). Este aumento inicial paradoxal da ansiedade é mais pronunciado durante os primeiros dias do tratamento, desaparecendo geralmente ao fim de duas semanas.

Tem-se observado, ocasionalmente, ativação da psicose nos doentes com esquizofrenia tratados com antidepressivos tricíclicos.

Têm sido igualmente referidos episódios hipomaníacos ou maníacos durante a fase depressiva de doentes com perturbações afetivas cíclicas tratados com antidepressivos tricíclicos. Nestes casos, poderá ser necessário reduzir a dosagem de Anafranil, ou suspender o tratamento, administrando um agente antipsicótico. Após a resolução de tais episódios, a terapêutica com Anafranil pode ser retomada, se necessário.

Nos doentes idosos predispostos, os antidepressivos tricíclicos podem induzir psicose farmacogénicas (delírios), em especial durante a noite. Estes desaparecem alguns dias após a suspensão do fármaco.

#### Perturbações cardíacas e vasculares

Anafranil deve ser administrado com especial precaução em doentes com perturbações cardiovasculares, em especial nos doentes com insuficiência cardiovascular, perturbações da condução (por exemplo, bloqueio aurículo-ventricular de graus I e III), ou arritmias. Recomenda-se a monitorização da função cardíaca e do ECG nestes doentes, bem como nos doentes idosos.

Pode existir um risco de prolongamento do intervalo QTc e Torsades de Pointes, particularmente em doses supra-terapêuticas ou concentrações plasmáticas supra-terapêuticas de clomipramina, tal como ocorre no caso de co-medicação com inibidores selectivos da recaptação de serotonina (ISRS's) ou inibidores da recaptação de serotonina ou noradrenérgica (IRSNa's). Como tal, deve ser evitada a administração concomitante de medicamentos que possam causar acumulação de clomipramina. De igual modo, a administração concomitante de medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc deve ser evitada (ver secção 4.5). Está estabelecido que a hipocaliemia é um factor de risco de prolongamento do intervalo QTc e de Torsades de Pointes. Como tal, a hipocaliemia deve ser tratada antes de se iniciar o tratamento com Anafranil e o Anafranil deve ser usado com precaução quando combinado com ISRS's, IRSNa's ou diuréticos (ver secção 4.5).

#### Síndrome serotoninérgica

Devido ao risco de toxicidade serotoninérgica, é aconselhável a adesão às doses recomendadas e qualquer aumento de dose deve ser feito com precaução se for coadministrado outro agente serotoninérgico. A síndrome da serotonina, com sintomas tais como hiperpirexia, mioclónus, agitação, convulsões, delírio e coma, pode ocorrer possivelmente quando a clomipramina é administrada com co-medicação serotoninérgica

tais como ISRS's, IRSNa's, antidepressivos tricíclicos, lítio e buprenorfina/opioides (ver secções 4.2 e 4.5). Para a fluoxetina, é aconselhado um período de washout de duas a três semanas antes e após o tratamento com fluoxetina.

Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em função da gravidade dos sintomas.

#### Convulsões

Sabe-se que os antidepressivos tricíclicos são conhecidos por diminuírem o o limiar convulsivo, pelo que Anafranil deve, consequentemente, ser utilizado com extrema precaução nos doentes com epilepsia e outros fatores predisponentes, por exemplo, lesões cerebrais de etiologia diversa, uso concomitante de neurolépticos, síndrome de abstinência do álcool ou de fármacos com propriedades anticonvulsivantes (por exemplo, benzodiazepinas). A ocorrência de crises convulsivas é, aparentemente, dose-dependente, pelo que a dose diária total de Anafranil recomendada não deverá ser ultrapassada.

Tal como, com outros antidepressivos tricíclicos desta classe, a administração de Anafranil com terapêutica electroconvulsiva só deve ser efetuada sob supervisão cuidadosa.

#### Efeitos anticolinérgicos

Em virtude das suas propriedades anticolinérgicas, Anafranil deve ser utilizado com precaução nos doentes com história de aumento da pressão intra-ocular, glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária (por exemplo, patologias da próstata).

A redução da secreção lacrimal e a acumulação de secreções mucoides devido às propriedades anticolinérgicas dos antidepressivos tricíclicos pode provocar lesões no epitélio da córnea dos doentes que usam lentes de contacto.

#### Populações com tratamento específico

Antes de iniciar o tratamento com Anafranil, recomenda-se proceder à medição da pressão arterial, uma vez que os doentes com hipotensão postural ou labilidade circulatória poderão sofrer uma redução da pressão arterial.

Deve haver precaução quando se administra antidepressivos tricíclicos a doentes com doença hepática grave e tumores da medula adrenal (i.e. feocromocitoma, neuroblastoma), e que podem provocar crises hipertensas.

Recomenda-se precaução nos doentes com hipertiroidismo ou nos doentes tratados com preparados de tiroide, dada a possibilidade de toxicidade cardíaca.

Nos doentes com doença hepática e renal, recomenda-se proceder à monitorização dos níveis de enzimas hepáticas e da função renal.

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com obstipação crónica. Os antidepressivos tricíclicos podem provocar íleo paralítico, em especial nos doentes idosos ou acamados.

Nos doentes idosos, os antidepressivos tricíclicos podem induzir psicose farmacogénicas (delírios), em especial durante a noite. Estes desaparecem alguns dias após a suspensão do fármaco.

Monitorização da função cardíaca e ECG é indicado nos doentes idosos.

Tem sido referido um aumento das cáries dentárias durante o tratamento prolongado com antidepressivos tricíclicos. Recomenda-se, conseqüentemente, proceder a exames dentários regulares durante o tratamento prolongado.

Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo, nas crianças e nos adolescentes, no respeito ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

Contagens dos glóbulos brancos

Embora só tenham sido referidos, com Anafranil, casos isolados de alterações das contagens de glóbulos brancos, recomenda-se proceder à monitorização dos hemogramas e dos sintomas como febre e odinofagia, em especial durante os primeiros meses do tratamento e durante o tratamento prolongado.

Anestesia

Antes de proceder a anestesia geral ou local, o anestesista deverá ser informado de que o doente se encontra em tratamento com Anafranil (ver secção 4.5).

Descontinuação do tratamento

A descontinuação abrupta do tratamento deve ser evitada devido a possíveis reações adversas (ver secção 4.8). Se for tomada a decisão de interromper o tratamento, a medicação deve ser reduzida, tão rapidamente quanto possível, mas tendo em atenção que a interrupção súbita pode estar associada a certos sintomas (ver secção 4.8, para ver a descrição dos riscos de interrupção de Anafranil).

Anafranil está associado a visão turva e outras desordens nervosas e psiquiátricas tais como sonolência, distúrbios da atenção, confusão, desorientação, agravamento da depressão, delírio, etc. Anafranil afeta significativamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes a serem tratados com Anafranil devem ser aconselhados que poderão ter sonolência, distúrbios da atenção, confusão, desorientação, agravamento da depressão e delírio. Se estes sintomas ocorrerem, os doentes não deverão conduzir, manusear máquinas ou realizar outras tarefas que requeiram atenção. A redução da dose ou descontinuação do tratamento pode ser considerado. Os doentes devem ser informados de o álcool e outros agentes sedativos podem potenciar estes efeitos (ver secções 4.5, 4.7, 4.8).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Interações farmacocinéticas

A via primária do metabolismo da clomipramina é a desmetilação para formar o metabolito ativo, N-desmetilclomipramina, seguido de hidroxilação e conjugação do hidroxil N-desmetilclomipramina. A clomipramina é também hidroxilada e conjugada. No processo de desmetilação estão envolvidas várias enzimas do citocromo P450, nomeadamente CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. No processo de hidroxilação do metabolito N-desmetilclomipramina e da clomipramina está envolvida a enzima CYP2D6 do citocromo P450.

A administração concomitante de inibidores do CYP2D6 pode levar a um aumento na concentração da clomipramina e do metabolito ativo N-desmetilclomipramina até 3 vezes em doentes com um fenótipo de metabolizador extenso da debrisoquina/esparteina, equivalente a um fenótipo de metabolizador fraco. Espera-se que a administração concomitante de inibidores do CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 aumente as concentrações de clomipramina e diminua as de N-desmetilclomipramina, não afetando necessariamente a farmacologia global.

A administração concomitante de medicamentos que se sabe induzirem enzimas do citocromo P450, particularmente CYP3A4, CYP2C19 e/ou CYP1A2 pode acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia do Anafranil.

A clomipramina também é um inibidor in vitro ( $K_i = 2,2 \text{ microM}$ ) e in vivo da atividade do CYP2D6 (oxidação da esparteína) e, como tal, pode causar nos metabolizadores extensos um aumento das concentrações dos compostos coadministrados que são primariamente metabolizados pelo CYP2D6.

##### Interações que resultam numa contra-indicação

##### Inibidores da MAO

Não administrar Anafranil durante, pelo menos, duas semanas após a descontinuação do tratamento com inibidores da MAO (há o risco de sintomas graves, nomeadamente de crises hipertensivas, e aqueles consistentes com a síndrome serotoninérgica, por exemplo hiperpirexia, mioclonias, crises convulsivas, delírio e coma). Inibidores MAO que são potentes inibidores in vivo do CYP2D6, tais como moclobemida, são contra-indicados em associação com clomipramina (ver secção 4.3).

Esta situação é igualmente aplicável quando se administra um inibidor da MAO após tratamento prévio com Anafranil. Em ambas as instâncias, o Anafranil ou o inibidor da MAO deverão ser inicialmente administrados em doses reduzidas, com aumentos graduais, procedendo-se à monitorização dos seus efeitos (ver secção 4.3).

Há indícios sugestivos de que o Anafranil pode ser administrado ao fim de um período mínimo de 24 horas após a administração de um inibidor da MAO-A reversível como,



por exemplo, o moclobemida, embora o período de duas semanas de paragem deva ser cumprido caso o inibidor da MAO-A seja administrado após o uso de Anafranil.

Interações que resultam na não recomendação de utilização concomitante

#### Diuréticos

Os diuréticos podem originar hipocaliemia, a qual por sua vez aumenta o risco de prolongamento do intervalo QTc e Torsades de Pointes. Como tal a hipocaliemia deve ser tratada antes da administração de Anafranil (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Antiarrítmicos

Os antiarrítmicos (tais como a quinidina e a propafenona) que são inibidores potentes do CYP2D6, não devem ser usados em combinação com antidepressivos tricíclicos.

#### Inibidores seletivos da reabsorção da serotonina (ISRS)

Os ISRS's que são inibidores do CYP2D6, tais como a fluoxetina, paroxetina ou sertralina e de outros incluindo o CYP1A2 e CYP2C19 (por exemplo, fluvoxamina) também podem aumentar as concentrações plasmáticas de clomipramina, com os efeitos adversos correspondentes. Os níveis séricos de clomipramina no estado estacionário aumentaram em 4 vezes com a coadministração de fluvoxamina (e os da N-desmetilclomipramina aumentaram 2 vezes) (ver secções 4.2 e 4.4).

A comedicação com ISRS's pode conduzir a efeitos aditivos sobre o sistema serotoninérgico (ver agentes serotoninérgicos).

#### Agentes serotoninérgicos

A síndrome serotoninérgica pode ocorrer possivelmente quando a clomipramina é coadministrada com medicação serotoninérgica, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS's), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenérgica (IRSNa's), antidepressivos tricíclicos lítio e buprenorfina/opioides (ver secções 4.2 e 4.4). Para a fluoxetina, é aconselhado um período de washout de duas a três semanas antes e após o tratamento com fluoxetina.

Interações a ter em consideração

Interações que resultam num aumento do efeito do Anafranil

#### Terbinafina

A coadministração de Anafranil com o antifúngico oral terbinafina, um inibidor potente do citocromo CYP2D6, pode resultar num acréscimo da exposição ou acumulação da clomipramina e o do seu metabolito N-desmetilado. Consequentemente, pode ser necessário ajustes na dose de Anafranil quando este é coadministrado com terbinafina.

#### Cimetidina

A coadministração com o antagonista dos recetores de histamina (H<sub>2</sub>), cimetidina (um inibidor de várias enzimas do citocromo P450, incluindo o CYP2D6 e CYP3A4), pode

aumentar as concentrações plasmáticas dos antidepressivos tricíclicos, devendo então reduzir-se a dose destes.

#### Contracetivos orais

Não foi documentada interação entre a utilização crónica de contracetivos orais (15 ou 30 µg diários de etinilestradiol) e Anafranil (25 mg). Os estrogénios não são conhecidos por serem inibidores do CYP2D6, a principal enzima envolvida na depuração da clomipramina e, como tal, não se espera uma interação. Contudo, em alguns casos de coadministração de doses elevadas de estrogénios (50 µg por dia) com o antidepressivo tricíclico imipramina, foi observado um aumento de efeitos adversos e da resposta terapêutica. No entanto, não é clara a relevância destes casos para a coadministração de clomipramina e regimes de doses mais baixas de estrogénios. Recomenda-se então a monitorização da resposta terapêutica dos antidepressivos tricíclicos em regimes de doses elevadas de estrogénios (50 µg por dia), podendo ser necessário ajustes de dose.

#### Neurolépticos

A co-medicação com neurolépticos (por exemplo, fenotiazinas) pode resultar em níveis plasmáticos aumentados dos antidepressivos tricíclicos, um limiar de convulsões diminuído e convulsões. A combinação com tioridazina pode produzir arritmias cardíacas graves.

#### Metilfenidato

O metilfenidato também pode aumentar as concentrações plasmáticas dos antidepressivos tricíclicos por inibição potencial do seu metabolismo, podendo ser necessária uma redução da dose do antidepressivo tricíclico.

#### Valproato

A administração concomitante de valproato com clomipramina pode causar inibição do CYP2C e/ou enzimas UGT resultando num aumento dos níveis plasmáticos de clomipramina e desmetilclomipramina.

#### Toranja, sumo de toranja ou sumo de arando

A administração concomitante de Anafranil com toranja, sumo de toranja ou sumo de arando pode causar um aumento das concentrações plasmáticas de clomipramina.

#### Interações que resultam numa diminuição do efeito de Anafranil

##### Rifampicina

A rifampicina (indutor do CYP3A e CYP2C) pode diminuir as concentrações plasmáticas de clomipramina, tal como a administração de fármacos conhecidos por induzirem enzimas do citocromo P450, particularmente o CYP3A4 e CYP2C19, que podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia de Anafranil.

#### Anticonvulsionantes

Os anticonvulsionantes (indutores do CYP3A e CYP2C), como por exemplo os barbituratos, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, podem diminuir as concentrações plasmáticas de clomipramina, tal como a administração de fármacos conhecidos por induzirem enzimas do citocromo P450, particularmente o CYP3A4 e CYP2C19, que podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia de Anafranil.

#### Fumar cigarros

Indutores conhecidos do CYP1A2 (por exemplo, nicotina/componentes do fumo do tabaco) diminuem as concentrações plasmáticas dos fármacos tricíclicos. Nos fumadores de cigarros, as concentrações plasmáticas da clomipramina no estado estacionário diminuíram em 2 vezes, em comparação com não fumadores (sem alteração da N-desmetilclomipramina).

#### Colestipol e colestiramina

A administração concomitante de resinas trocadoras de iões como a colestiramina ou colestipol podem diminuir os níveis plasmáticos de clomipramina. É recomendado escalonar a dose de clomipramina e resinas, de forma que a clomipramina seja administrada pelo menos 2 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resina.

#### Hypericum perforatum (Erva de São João)

A administração concomitante de Anafranil e erva de São João durante o tratamento pode diminuir as concentrações plasmáticas de clomipramina.

#### Interações que afetam outros fármacos

##### Agentes anticolinérgicos

Os antidepressivos tricíclicos podem potenciar os efeitos destes fármacos (por exemplo, fenotiazina, agentes anti-parkinsonianos, anti-histamínicos, atropina, biperideno) sobre o olho, sistema nervoso central, intestinos e bexiga.

##### Bloqueadores adrenérgicos neuronais

Anafranil pode diminuir ou abolir os efeitos antihipertensivos da guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina ou alfa-metildopa. Os doentes requerendo medicação para a hipertensão devem ser, consequentemente, submetidos a tratamento com um tipo diferente de agentes antihipertensores (por exemplo, vasodilatadores ou bloqueadores beta).

##### Depressores do SNC

Os antidepressivos tricíclicos podem potenciar os efeitos do álcool e de outras substâncias depressoras do sistema nervoso central (por exemplo, barbitúricos, benzodiazepinas, ou anestésicos gerais).

##### Fármacos simpaticomiméticos

Anafranil pode potenciar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefedrina (por exemplo, anestésicos locais).

#### Anticoagulantes

Alguns antidepressivos tricíclicos podem potenciar o efeito anticoagulante dos fármacos cumarínicos, tais como a varfarina, por inibição do seu metabolismo (CYP2C19). Não existe evidência da capacidade da clomipramina para inibir o metabolismo dos anticoagulantes, tais como varfarina, no entanto, para esta classe de medicamentos, recomenda-se a monitorização cuidadosa da protrombina plasmática.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres em idade fértil

Não existem dados que suportem qualquer recomendação especial em mulheres em idade fértil.

##### Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização de Anafranil por mulheres grávidas que indiquem um potencial risco para o feto ou que cause malformações congénitas são limitados.

Anafranil deve ser evitado durante a gravidez, exceto em caso de os benefícios previstos justificarem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos cujas mães tenham sido submetidas a tratamento com antidepressivos tricíclicos até ao termo apresentaram sintomas de abstinência do fármaco, nomeadamente dispneia, letargia, cólicas, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão e tremores/espasmos/convulsões, durante as primeiras horas ou dias. Para evitar tais sintomas, deve-se-á proceder, se possível, ao desmame gradual de Anafranil, pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o termo da gravidez.

##### Amamentação

Uma vez que a substância ativa passa ao leite materno, o tratamento com Anafranil deve ser gradualmente retirado, ou deve-se proceder ao desmame da criança, caso a doente se encontre a amamentar.

##### Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos no desempenho reprodutivo, incluindo fertilidade masculina e feminina, em ratos com doses orais até 24 mg/kg (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Anafranil influencia significativamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os doentes tratados com Anafranil devem ser advertidos de que pode ocorrer visão desfocada e outros distúrbios do sistema nervoso e psiquiátricos como sonolência, distúrbios da atenção, confusão, desorientação, agravamento da depressão, delírio, etc. (ver secção 4.8). No caso de ocorrência destes efeitos, os doentes não deverão conduzir,

utilizar máquinas ou executar qualquer ação que possa requerer atenção. Os doentes devem ser igualmente advertidos de que o álcool ou outros fármacos podem potenciar estes efeitos (ver secção 4.5).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

(incluindo efeitos indesejados observados com as formulações de administração oral)

Os efeitos indesejáveis são geralmente de carácter ligeiro e passageiro, desaparecendo com a continuação do tratamento ou com uma redução da dosagem. Estes efeitos nem sempre apresentam correlação com os níveis plasmáticos do fármaco ou com a dose. É, frequentemente, difícil distinguir determinados efeitos indesejados dos sintomas de depressão tais como fadiga, perturbações do sono, agitação, ansiedade, obstipação e xerostomia.

Caso ocorram reações adversas neurológicas ou psicológicas graves, dever-se-á proceder à suspensão do tratamento com Anafranil.

Os doentes idosos são particularmente sensíveis a efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos ou cardiovasculares. A sua capacidade de metabolizar ou eliminar os fármacos poderá encontrar-se diminuída, o que aumenta o risco de obter concentrações plasmáticas elevadas com as doses terapêuticas.

#### Reações adversas

As reações adversas foram classificadas, de acordo com a frequência, usando a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ), incluindo casos isolados, desconhecidos (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis, visto que não pode ser feita uma estimativa válida a partir dos ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos) As RAs tabeladas abaixo são baseadas nos resultados dos ensaios clínicos, bem como reportes de casos espontâneos durante a comercialização.

#### Resumo tabelar das reações adversas

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito raras	Leucopenia, Agranulocitose Trombocitopenia Eosinofilia
Doenças do sistema imunitário	
Muito raras	Reações anafiláticas e anafilactóides, incluindo hipotensão
Doenças endócrinas	
Muito raras	Secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIHAD)

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Aumento do apetite
Frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes	Estado confusional Desorientação Alucinações (particularmente em doentes idosos e doentes com doença de Parkinson) Ansiedade Agitação Perturbações do sono Mania Hipomania Agressão Perturbações de despersonalização Insónias Pesadelo Agravamento da depressão Delírio
Pouco frequentes	Ativação de sintomas psicóticos
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas Tremores Dor de cabeça Mioclonia Sonolência
Frequentes	Perturbações da fala Parestesias Hipertonia Disgeusia Perda de memória Distúrbios da atenção
Pouco frequentes	Convulsões Ataxia
Muito raras	Síndrome neuroléptica maligna
Afeções oculares	
Muito frequentes	Desordens de acomodação Visão turva
Frequentes	Midríase
Muito raras	Glaucoma

Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	Zumbidos
Doenças cardíacas	
Frequentes	Taquicardia sinusal Palpitações Hipotensão ortostática Alterações clinicamente relevantes do ECG (ex.: alterações do ST e T) em doentes com ritmo cardíaco normal
Pouco frequentes	Arritmias Aumento da pressão arterial
Muito raras	Perturbações da condução cardíaca (alargamento do complexo QRS, intervalo QT prolongado, alterações do QT, bloqueio de ramo, Torsade de Pointes, particularmente em doentes com hipocaliemia)
Vasculopatias	
Frequentes	Rubor quente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Bocejar
Muito raras	Alveolite alérgica (pneumonia) com ou sem eosinofilia
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náusea Xerostomia Obstipação
Frequentes	Vómitos Perturbações gastrointestinais Diarreia
Afeções hepatobiliares	
Muito raras	Hepatite com ou sem icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Hiperidrose
Frequentes	Dermatite alérgica (rush cutâneo, urticária) Fotosensibilidade Prurido
Muito raras	Púrpura
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Fadiga

Muito raras	Edema (localizado ou generalizado) Alopecia Hiperpirexia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequente	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	
Muito frequentes	Perturbações da micção
Muito raras	Retenção urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito frequentes	Perturbações da libido Disfunção erétil
Frequentes	Galactorreia Aumento de volume da mama
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Aumento de peso
Frequentes	Transaminases aumentadas
Muito raras	ECG anormal

#### Reações adversas de relatadas durante a comercialização

Durante a comercialização foram identificadas as seguintes reações adversas com as formulações orais e solução injetável (IM/IV) de Anafranil. Devido a que estas reações são reportadas espontaneamente por uma população com dimensão incerta não é possível estimar com exatidão a sua frequência.

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Foram relatados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com Anafranil ou imediatamente após a sua descontinuação (ver secção 4.4). A frequência é desconhecida.

#### Doenças do sistema nervoso

Frequência desconhecida: síndrome serotoninérgica, perturbação extrapiramidal (incluindo acatisia e discinesia tardia).

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequência desconhecida: rabdomiólise (como complicação de síndrome neuroléptico maligno).

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequência desconhecida: ejaculação inibida, ejaculação retardada.

#### Exames complementares de diagnóstico

Frequência desconhecida: prolactina plasmática aumentada.

#### Sintomas de abstinência



#### Sintomas relativos à interrupção do tratamento

Os sintomas que ocorrem comumente após a descontinuação abrupta do tratamento ou diminuição da dose: náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia, insónias, cefaleias, nervosismo e ansiedade (ver secção 4.4).

#### Fraturas ósseas

Dados epidemiológicos, sobretudo de estudos conduzidos em doentes com idade igual ou acima de 50 anos, evidenciam um risco aumentado de fraturas ósseas em doentes a tomar inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo subjacente a este risco é ainda desconhecido.

#### População geriátrica

Os doentes idosos são particularmente sensíveis a efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos ou cardiovasculares. A sua capacidade de metabolizar ou eliminar os fármacos poderá estar diminuída, o que aumenta o risco de obter concentrações plasmáticas elevadas com as doses terapêuticas.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não foi referida sobredosagem com solução injetável. A informação que se segue é referente à sobredosagem com formulações de administração oral.

Os sinais e sintomas de sobredosagem com Anafranil são semelhantes aos referidos com outros antidepressivos tricíclicos. As principais complicações incluem anomalias cardíacas e perturbações neurológicas. Na criança, a ingestão acidental, qualquer que seja a quantidade, deve ser considerada como grave e potencialmente fatal.

#### Sinais e sintomas

Os sintomas aparecem geralmente no período de 4 horas após a ingestão e atingem a sua gravidade máxima após 24 horas. Devido à absorção retardada (efeito anticolinérgico), semivida prolongada e reciclagem entero-hepática do fármaco, o doente poderá estar em risco durante um período de até 4-6 dias.

Poderão ocorrer os seguintes sinais e sintomas:

**Doenças do sistema nervoso**

Sonolência, estupor, coma, ataxia, impaciência, inquietação, hiperreflexia, rigidez muscular, coreatetose, convulsões. Adicionalmente, podem ser observados sintomas consistentes com a síndrome serotoninérgica (por exemplo, hiperpirexia, mioclonia, delírio e coma).

**Doenças cardíacas**

Hipotensão, taquicardia, arritmias, prolongamento do intervalo QTc e arritmias incluindo Torsades de Pointes, afeções da condução, choque, insuficiência cardíaca; em casos muito raros, paragem cardíaca.

Poderão ainda ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, midríase, hipersudorese e oligúria ou anúria.

**Tratamento**

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

Todos os indivíduos em que haja suspeita de sobredosagem de Anafranil, em especial as crianças, devem ser hospitalizados e mantidos sob monitorização cuidadosa durante, pelo menos, 72 horas.

O tratamento dos sintomas baseia-se nos modernos métodos de cuidados intensivos, com monitorização contínua da função cardíaca, gases sanguíneos e eletrólitos; se necessário, dever-se-ão instaurar medidas de emergência tais como terapêutica anticonvulsivante, respiração artificial e ressuscitação. Dado ter sido referido que a fisostigmina pode induzir bradicardia, assístole e convulsões graves, o seu uso não está recomendado nos casos de sobredosagem com Anafranil. A hemodiálise ou diálise peritoneal são ineficazes em virtude das reduzidas concentrações de clomipramina no plasma.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 Sistema Nervoso Central. Psicofármacos.  
Antidepressores, código ATC: N06AA04

**Mecanismo de ação**

Crê-se que a atividade terapêutica de Anafranil se baseia na sua capacidade de inibir a reabsorção neuronal da noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) libertadas na fenda sináptica, sendo a inibição da reabsorção da 5-HT a actividade mais importante.

Anafranil apresenta ainda um largo espectro de ação farmacológica, que inclui propriedades alfa1-adrenolíticas, anti-histamínicas e anti-serotoninérgicas (bloqueio do recetor da 5-HT).

#### Efeitos farmacodinâmicos

Anafranil atua sobre a síndrome depressiva como um todo, incluindo, em especial, sobre as características típicas como o retardamento psicomotor, humor depressivo e ansiedade. A resposta clínica ocorre geralmente após 2-3 semanas de tratamento. Anafranil exerce igualmente um efeito específico sobre a perturbação obsessiva-compulsiva, distinto dos seus efeitos antidepressivos. Na dor crónica, com ou sem causas somáticas, Anafranil atua provavelmente facilitando a neurotransmissão da serotonina e noradrenalina.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Após administração repetida por via intramuscular ou endovenosa de 50-150 mg de Anafranil por dia, as concentrações plasmáticas em estado estacionário são atingidas na segunda semana de tratamento. Estas concentrações variam entre <15 a 447 ng/ml para a clomipramina e entre <15 e 669 ng/ml para a N-desmetilclomipramina, que também é farmacologicamente ativa.

##### Distribuição

A clomipramina apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 97,6%. A clomipramina é extensamente distribuída pelo organismo, com um volume de distribuição aparente de aproximadamente 12 a 17 l/kg de peso corporal. As concentrações no líquido cefalorraquidiano são aproximadamente 2% da concentração plasmática. A clomipramina distribui-se para o leite materno, atingindo concentrações semelhantes às obtidas no plasma e atravessa a placenta.

##### Biotransformação

A via primária do metabolismo da clomipramina é a desmetilação para formar o metabolito ativo, N-desmetilclomipramina. A N-desmetilclomipramina pode ser formada por várias enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. A clomipramina e a desmetilclomipramina são hidroxiladas para formar 8-hidroxi-clomipramina e 8-hidroxi-desmetilclomipramina. A clomipramina também é hidroxilada na posição 2 e a N-desmetilclomipramina pode ainda ser desmetilada para formar didesmetilclomipramina. Os metabolitos 2 e 8-hidroxi são excretados primariamente como glucuronidos na urina. A eliminação dos componentes ativos, clomipramina e N-desmetilclomipramina, por formação de 2 e 8-hidroxi clomipramina, é catalisada pelo CYP2D6.

#### Eliminação

Após administração i.m. e i.v., a clomipramina é eliminada do plasma com uma semivida terminal média de 25 horas (intervalo de 20-40 horas) e 18 h, respetivamente. Cerca de dois terços de uma dose única de Anafranil são excretados sob a forma de conjugados hidrossolúveis na urina e aproximadamente um terço nas fezes. A quantidade de clomipramina e N-desmetilclomipramina inalteradas excretada na urina é de cerca de 2% e 0,5% da dose administrada, respetivamente.

#### Proporcionalidade de dose

A farmacocinética da clomipramina é dose proporcional no intervalo de doses de 25 a 150 mg.

#### Efeito da idade

Nos doentes idosos, a clomipramina tem uma depuração relativamente baixa quando comparada com doentes jovens. Está relatado que nos idosos se obtêm concentrações terapêuticas em estado estacionário com doses mais baixas do que nos doentes de meia-idade. A clomipramina deve ser utilizada com precaução em doentes idosos.

#### Doentes com compromisso renal

Não existem relatos específicos descrevendo a farmacocinética do fármaco em doentes com compromisso renal. Embora o fármaco seja eliminado através de metabolitos inativos na urina e fezes, a acumulação de metabolitos inativos pode subsequente resultar numa acumulação do fármaco e de metabolitos ativos. Nos casos de insuficiência renal moderada a severa recomenda-se a monitorização do doente durante o tratamento.

#### Doentes com compromisso hepático

A clomipramina é extensamente metabolizada no fígado pelas enzimas CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 E CYP1A2. A insuficiência hepática poderá ter um impacto significativo na sua farmacocinética. Em doentes com compromisso hepático a clomipramina deve ser administrada com precaução.

1

#### Sensibilidade étnica

Embora o impacto étnico e racial na farmacocinética da clomipramina não tenha sido estudado extensamente, o metabolismo da clomipramina e do seu metabolito ativo é regulado por fatores genéticos que originam um metabolismo fraco e extenso do fármaco e do seu metabolito. O metabolismo da clomipramina na população caucasiana não pode ser extrapolado para a população asiática, em particular Japoneses e Chineses, devido às marcadas diferenças do metabolismo da clomipramina entre estes dois grupos étnicos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicidade de dose repetida

Fosfolipidose e alterações testiculares, normalmente associadas a compostos tricíclicos, foram observadas com cloridrato de clomipramina em doses 10 vezes superiores à dose diária máxima recomendada para uso humano (DMRH).

#### Toxicidade reprodutiva

Com doses até 24 mg/kg não foram observados efeitos adversos no desempenho reprodutivo, incluindo fertilidade feminina e masculina.

Com doses até 100, 50 e 60 mg/kg, não foram observados efeitos teratogénicos em murganhos, ratos e coelhos em doses até, respetivamente.

#### Genotoxicidade

Os vários testes in vitro e in vivo de genotoxicidade realizados não revelaram qualquer atividade de genotoxicidade do cloridrato de clomipramina.

#### Potencial carcinogénico

Não se verificou evidência de potencial carcinogénico em murganhos e ratos após 104 semanas de tratamento com cloridrato de clomipramina.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Glicerol e

Água para preparações injetáveis.

### 6.2 Incompatibilidades

Incompatibilidades conhecidas: a solução injetável de Anafranil poderá ser incompatível com solução injetável de diclofenac sódico devido a diferenças de pH.

Não se encontra disponível informação relativa a incompatibilidades com outras soluções de clomipramina e diclofenac.

### 6.3 Prazo de validade

5 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução injetável de 25 mg: acondicionamento em ampolas de 2 ml de vidro incolor tipo I e gravado.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alfasigma S.p.A.  
Via Ragazzi del '99, 5  
40133 Bolonha  
Itália

### 8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8276204 - 5 ampolas de 2 ml de solução injetável, 25 mg/2 ml, ampola de vidro incolor tipo I.

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 dezembro 1970  
Data de revisão: 04 maio 1994  
Data da última renovação: 21 abril 2011

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO