

CLO[®]

EMS SIGMA PHARMA LTDA.

comprimido revestido / comprimido revestido de liberação lenta

25 mg / 75 mg

Modelo de texto de bula profissional da saúde

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CLO®

cloridrato de clomipramina

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 25 mg.

Embalagem com 20 e 30 comprimidos revestidos.

Comprimido revestido de liberação lenta 75 mg

Embalagem com 10 e 20 comprimidos revestidos de liberação lenta.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS ACIMA DE 5 ANOS)

Cada comprimido de 25 mg contém:

cloridrato de clomipramina 25 mg

Excipiente* q.s.p..... 1 com.

* dióxido de silício coloidal, amido, glicerol, lactose, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, óxido de ferro amarelo, talco.

Cada comprimido revestido de liberação lenta 75 mg contém:

cloridrato de clomipramina..... 75,00 mg

excipiente *q.s.p..... 1 com rev lib lent

* fosfato de cálcio dibásico, copolímero aniônico do ácido metacrílico, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico + talco + macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e álcool isopropílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos

Estados depressivos de etiologia e sintomatologia variáveis:

- Depressão endógena, reativa, neurótica, orgânica, mascarada e suas formas involucionais;
- Depressão associada à esquizofrenia e transtornos da personalidade;
- Síndromes depressivas causadas por pré-senilidade ou senilidade, por condições dolorosas crônicas, por doenças somáticas crônicas;
- Distúrbios depressivos do humor de natureza psicopática, neurótica ou reativa;
- Síndromes obsessivo-compulsivas;
- Fobias e crises de pânico;
- Cataplexia associada à narcolepsia;
- Condições dolorosas crônicas;
- Ejaculação precoce.

Crianças e adolescentes

Síndromes obsessivo-compulsivas.

Enurese noturna (apenas em pacientes acima de 5 anos de idade e desde que as causas orgânicas tenham sido excluídas).

Ao iniciar o tratamento com clomipramina para enurese noturna em crianças e adolescentes, deve-se avaliar cuidadosamente os benefícios frente aos riscos para os pacientes. Terapias alternativas potenciais devem ser consideradas.

Não existem dados clínicos disponíveis para crianças abaixo de 5 anos de idade.

Para crianças e adolescentes, não há evidências suficientes de segurança e eficácia de CLO® no tratamento de estados depressivos de etiologia e sintomatologia variáveis, fobias e crises de pânico, cataplexia associada à narcolepsia e condições dolorosas crônicas. Portanto, o uso de CLO® em crianças e adolescentes (de 0 a 17 anos de idade) nestas indicações não é recomendado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

CLO® atua na síndrome depressiva como um todo, incluindo-se especialmente aspectos típicos, tais como retardamento psicomotor, humor deprimido e ansiedade. A resposta clínica inicia-se normalmente após 2-3 semanas de tratamento.

CLO® também exerce um efeito específico na síndrome obsessivo-compulsiva, distinto de seu efeito anti-depressivo.

Em dor crônica, com ou sem causas somáticas, CLO® atua presumivelmente pela facilitação da neurotransmissão de serotonina e noradrenalina.

Na ejaculação precoce, CLO® atua presumivelmente diminuindo os estímulos adrenérgicos que causam a ejaculação e aumentando os fatores que provocam o controle inibitório da ejaculação, principalmente a serotonina.

Desta forma, CLO® aumenta o tempo de latência para ejaculação devido à sua ação nos receptores alfaadrenérgicos e colinérgicos e à inibição da recaptação da serotonina, envolvida na inibição da ejaculação.

Referências Bibliográficas

1. Dodson LA, Bender FH, Barteaux .TW. Review of cloipramine: an effective antiobsessional agent. Hosp Formul 1991;26:489c99. [126]

2. Etiksson E. Psychotropic and antinociceptive effects of antidepressants. Hypotheses regarding mode of action. In: Antidepressants in Chronic Pain Syndromes. Eberhard G, von Knorring L, Nilsson HL, editors. Proceedings from a symposium held at Hotel d'Angleterre, Copenhagen, 1988:73-80. [143]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Grupo farmacoterapêutico

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

Mecanismo de ação

Acredita-se que a atividade terapêutica de CLO® esteja baseada em sua capacidade de inibir a receptação neuronal de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) liberadas na fenda sináptica, sendo a inibição da recaptção de 5-HT o componente mais importante dessas atividades.

CLO® tem também um amplo espectro de ação farmacológica que inclui propriedades α_1 -adrenolítica, anticolinérgica, anti-histamínica e antissertonérgica (bloqueador do receptor para 5-HT).

FARMACOCINÉTICA

Absorção

A clomipramina é completamente absorvida do trato gastrointestinal. A biodisponibilidade sistêmica da clomipramina inalterada é reduzida a cerca de 50% pelo metabolismo hepático de primeira passagem para o metabólito ativo *N*-desmetilclomipramina. A biodisponibilidade da clomipramina não é significativamente afetada pela ingestão de alimentos. Apenas o início da absorção pode ser ligeiramente retardado e, portanto, o tempo para pico prolongado. As comprimido revestidos e os comprimidos de liberação controlada são bioequivalentes em relação às quantidades absorvidas.

Durante a administração oral de doses diárias constantes de CLO®, as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio (*steady-state*) da clomipramina apresentam elevada variabilidade entre pacientes. A dose diária de 75 mg, administrada tanto como 1 comprimido revestido de CLO® 25 mg três vezes ao dia; ou como 1 comprimido revestido de liberação lenta de CLO® 75 mg uma vez ao dia, produz concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio (*steady-state*) entre 20 a 175 ng/mL.

As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio (*steady-state*) do metabólito ativo *N*-desmetilclomipramina acompanham um padrão similar. Contudo, a uma dose de 75 mg de CLO® por dia, essas concentrações são 40 a 85% mais elevadas do que as de clomipramina.

Distribuição

97,6% da clomipramina liga-se a proteínas plasmáticas. O volume de distribuição aparente é de cerca de 12 a 17 litros/kg de peso corpóreo. No fluido cerebrospinal, a concentração é equivalente a cerca de 2% da concentração plasmática. A clomipramina passa para o leite materno em concentrações semelhantes as do plasma.

Biotransformação

A via principal do metabolismo da clomipramina é a desmetilação para formar o metabólito ativo *N*-desmetilclomipramina.

A *N*-desmetilclomipramina pode ser formada, por várias enzimas P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. A clomipramina e a *N*-desmetilclomipramina são hidroxiladas para formar 8-hidroxiclomipramina e 8-hidroxi-*N*-desmetilclomipramina. A atividade dos metabólitos 8-hidroxi não é definida *in vivo*.

A clomipramina também é hidroxilada na posição 2 e a *N*-desmetilclomipramina pode ser posteriormente desmetilada para formar *N*-desmetilclomipramina. Os 2- e 8-hidroxi metabólitos são excretados principalmente como glicuronídeos na urina. A eliminação dos componentes ativos, clomipramina e *N*-desmetilclomipramina, pela formação de 2- e 8-hidroxiclomipramina é catalisada por CYP2D6.

Eliminação

A clomipramina administrada por via oral é eliminada do sangue com uma meia-vida média de 21 h (de 12 a 36 h), e a *N*-desmetilclomipramina com uma meia-vida média de 36 h.

Cerca de dois terços de uma dose única de clomipramina são excretados na urina, sob a forma de conjugados solúveis em água, e aproximadamente um terço nas fezes. A quantidade de clomipramina inalterada e de *N*-desmetilclomipramina excretada na urina é de cerca de 2% e 0,5% da dose administrada, respectivamente.

Características nos pacientes

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

EXPERIÊNCIA PRÉ-CLÍNICA

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Conhecida hipersensibilidade à clomipramina ou a qualquer um dos excipientes, ou sensibilidade cruzada a anti-depressivos tricíclicos do grupo dos dibenzazepínicos.

CLO® não deve ser administrado em associação, 14 dias antes ou 14 dias após tratamento com um inibidor da MAO (veja Interações medicamentosas). O tratamento concomitante com inibidores reversíveis seletivos da MAO-A, como a moclobemida, está também contraindicado.

Infarto do miocárdio recente.

Síndrome congênita do QT prolongado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de suicídio

O risco de suicídio é inerente à depressão grave e pode persistir até que ocorra remissão significativa. Pacientes com distúrbios depressivos, tanto adultos quanto pediátricos, podem apresentar piora da depressão e/ou comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos, se estiverem ou não sob medicação antidepressiva. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamento e comportamento suicida em estudos de curta duração em crianças, adolescentes e jovens adultos com menos de 25 anos com distúrbios depressivos e outros distúrbios psiquiátricos.

Todos os pacientes em tratamento com CLO® em qualquer indicação devem ser observados com atenção quanto à piora do quadro clínico, comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos (vide "Reações adversas"), especialmente durante a fase inicial do tratamento ou na troca de dosagens do medicamento.

As modificações de esquema terapêutico, incluindo a possível descontinuação do medicamento, devem ser consideradas nesses pacientes, especialmente se forem alterações graves no quadro clínico, de início repentino, ou ainda, se não fizer parte dos sintomas apresentados pelo paciente (vide também "Descontinuação do tratamento nesta seção- Advertências e Precauções").

Familiares e cuidadores de pacientes adultos e pediátricos em tratamento com antidepressivos tanto nas indicações psiquiátricas quanto nas não psiquiátricas, devem estar atentos quanto à necessidade de monitorá-los nas situações de emergência decorrentes do aparecimento de outros sintomas psiquiátricos (vide "Reações Adversas") ou decorrentes do comportamento suicida, e relatar tais sintomas imediatamente ao médico.

As prescrições de CLO® devem corresponder à menor quantidade de comprimido revestidos ou comprimidos de liberação lenta consistente com o bom gerenciamento dos sintomas do paciente, para que o risco de superdose seja reduzido. Tem sido relatado que CLO® está associado a menor número de óbitos após superdose do que outros antidepressivos tricíclicos.

Outros efeitos psiquiátricos.

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

Foi observada ocasionalmente indução de psicose em pacientes com esquizofrenia que utilizaram antidepressivos tricíclicos.

Foram também relatados episódios hipomaníacos e maníacos durante a fase depressiva em pacientes com transtornos cíclicos do humor, que recebem tratamento com um antidepressivo tricíclico.

Em tais casos, pode ser necessário reduzir a dose de CLO® ou retirá-lo e administrar um agente antipsicótico.

Após diminuição de tais episódios, pode ser retomada, se necessário, uma terapia com baixa dose de CLO®.

Em pacientes predispostos, os antidepressivos tricíclicos podem induzir psicose (delírios), particularmente à noite. Esta desaparece em poucos dias após a descontinuação do tratamento.

Distúrbios cardíacos e vasculares

CLO® deve ser administrado com especial cuidado a pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente os portadores de insuficiência cardiovascular, distúrbios de condução (ex.: bloqueio atrioventricular graus I a III) ou arritmias. Monitorização da função cardíaca e ECG estão indicados em tais pacientes.

Pode haver um risco de prolongamento do intervalo QTc e "torsades de pointes", particularmente com doses de clomipramina superiores às terapêuticas ou com concentrações plasmáticas superiores às concentrações terapêuticas, como ocorre nos casos de medicação concomitante com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação noradrenérgica e de serotonina. Portanto, a administração concomitante de drogas que podem causar acúmulo de clomipramina deve ser evitada. Da mesma forma, a administração concomitante de drogas que podem prolongar o intervalo QTc deve ser evitada (vide "Posologia e Interações medicamentosas"). Esta estabelecido que a hipocalcemia é um fator de risco para o prolongamento do intervalo QTc e "torsades de pointes". Desta maneira a hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com CLO® (vide "Posologia e Interações medicamentosas").

Antes do início do tratamento é aconselhável verificar-se a pressão arterial do paciente, uma vez que indivíduos com hipotensão postural ou níveis tensionais instáveis poderão sofrer uma queda na pressão arterial.

Síndrome da serotonina

Devido ao risco de toxicidade serotoninérgica, é aconselhável a aderência às doses recomendadas. A síndrome da serotonina, com sintomas como hiperpirexia, mioclonia, agitação, convulsão, delírio e coma, podem possivelmente ocorrer quando a clomipramina é administrada com comedições serotoninérgicas como ISRSs e ISRSNas, antidepressivos tricíclicos ou lítio (vide "Posologia e Interações medicamentosas"). Antes e após o tratamento com fluoxetina, um período de *washout* (intervalo) de duas a três semanas é aconselhável.

Convulsões

Sabe-se que os antidepressivos tricíclicos diminuem o limiar de convulsão: Portanto, CLO® deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com epilepsia e outras predisposições tais como danos cerebrais de etiologia variada, uso concomitante de neurolépticos, abstinência de álcool ou drogas com propriedades anticonvulsivas (ex.: benzodiazepínicos). A ocorrência de convulsões parece ser dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada não deve ser excedida.

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

Efeitos anticolinérgicos

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

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

Populações de tratamento específico

Recomenda-se cautela ao administrar antidepressivos tricíclicos a pacientes com doença hepática grave e tumores da medula adrenal (ex.: feocromocitoma, neuroblastoma), nos quais o fármaco poderá provocar crises hipertensivas.

Cautela também é indicada em pacientes portadores de hipertireoidismo ou em pacientes em tratamento concomitante com agentes tireoideanos, pela possibilidade de toxicidade cardíaca.

Aos pacientes com doenças hepáticas e renais recomenda-se monitorização periódica dos níveis das enzimas hepáticas e função renal.

Requer-se cuidado em pacientes com constipação crônica. Antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, especialmente em pacientes idosos e/ou acamados (vide "Pacientes idosos").

Em pacientes idosos, os antidepressivos tricíclicos podem provocar psicose farmacogênicas (delírios), especialmente à noite. Estas desaparecem dentro de poucos dias da retirada da droga.

Monitorização da função cardíaca e do ECG é indicado em pacientes idosos.

Aumento de cáries dentárias tem sido relatado durante tratamentos prolongados com antidepressivos tricíclicos.

Verificações dentárias regulares são, portanto, recomendáveis durante tratamentos prolongados.

Dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes referentes ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e comportamental não estão disponíveis.

Contagem de células brancas do sangue

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

Anestesia

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

Descontinuação do tratamento

A retirada abrupta da medicação deve ser evitada pelas possíveis reações adversas. Caso seja decidido descontinuar o tratamento, a medicação deve ser atilada, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode ser associada a determinados sintomas (vide "Reações adversas").

Lactose

CLO® comprimido revestidos contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase, ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar CLO® comprimido revestidos. .

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Gravidez e lactação

Gravidez

Há uma quantidade limitada de dados sobre o uso de CLO® em mulheres grávidas que indica um potencial de prejudicar o feto ou causar malformação congênita. CLO® deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial superar o risco potencial para o feto.

Recém-nascidos cujas mães receberam antidepressivos tricíclicos até o parto apresentaram, durante as primeiras horas ou os primeiros dias, sintomas de abstinência do fármaco tais como dispnéia, letargia, cólica, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão, tremor/espasmos/convulsões. Para se evitar a ocorrência desses sintomas, o tratamento com CLO® deverá, se possível, ser gradualmente descontinuado pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o parto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação .

Corno a substância ativa é excretada através do leite materno, os recém-nascidos não deverão ser amamentados ou o tratamento deverá ser gradualmente descontinuado durante a fase de amamentação.

Fertilidade

Nenhum efeito adverso sobre o desempenho reprodutivo, incluindo a fertilidade masculina e feminina, foram observados nos ratos em doses orais até 24 mg/kg. Nenhum efeito teratogênico foi detectado em camundongos, ratos e coelhos em doses até 100, 50 e 60 mg/kg, respectivamente (vide "Experiência Pré-clínica").

Não houve interação entre o uso crônico de contraceptivos orais (15 ou 30 microgramas de etinilestradiol diariamente) e CLO® (25 mg por dia) documentada (vide "Interações Medicamentosas").

Pacientes idosos

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

Em pacientes predispostos e em pacientes idosos, os antidepressivos tricíclicos podem induzir psicose (delírios), particularmente à noite. Esta desaparece em poucos dias após a descontinuação do tratamento.

Requer-se cuidado em pacientes com constipação crônica. Antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, especialmente em pacientes idosos e/ou acamados (vide "Advertências e Precauções").

Monitorização da função cardíaca e ECG estão indicados em pacientes idosos. Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psiquiátricas graves, a administração de CLO® deverá ser suspensa.

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

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Pacientes sob tratamento com CLO® devem ser alertados sobre a possível ocorrência de visão embaçada, sonolência e outros sintomas relacionados ao sistema nervoso e psiquiátrico, tais como sonolência, distúrbios da atenção, confusão, desorientação, agravamento da depressão, delírio, etc (vide "Reações adversas"). Na presença de tais efeitos, os pacientes não devem dirigir, operar máquinas ou executar qualquer atividade que requeira estado de vigília. Os pacientes devem também ser alertados de que o álcool ou outras drogas podem potencializar esses efeitos (vide "Interações medicamentosas").

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações resultando em contraindicações

Inibidores da MAO: não administrar CLO® por pelo menos 2 semanas após a interrupção de tratamento com inibidores da MAO (há risco de sintomas graves, tais como crise hipertensiva, hiperpirexia, e os sintomas consistentes com a síndrome da serotonina

como mioclonia, crise de agitação, delírio e corna). Inibidores da MAO, que também são potentes inibidores de CYP2D6 *in vivo*, como a moclobemida, são contraindicados para administração concomitante com clomipramina (vide "Contraindicações"). O mesmo se aplica quando da administração de um inibidor da MAO após tratamento prévio com CLO®. Nesses casos, o tratamento com CLO® ou com um inibidor da MAO deverá ser inicialmente administrado em pequenas doses e gradualmente aumentado e seus efeitos monitorizados (vide "Contraindicações").

Há evidências que sugerem que CLO® pode ser administrado 24 horas após um inibidor reversível da MAO-A, tal como a moclobemida, mas o período de *washout* (intervalo) de duas semanas deve ser observado se um inibidor da MAO-A for administrado após a utilização de CLO®.

Interações resultando em uso concomitante não recomendado

Antiarrítmicos (como quinidina e propafenona): são potentes inibidores de CYP2D6, não devem ser usados em associação com antidepressivos tricíclicos.

Diuréticos: os diuréticos podem levar a hipocalcemia, que aumenta alternadamente o risco de prolongamento do intervalo QTc e "torsades de pointes". A hipocalcemia deve, portanto, ser tratada antes da administração de CLO® (vide "Posologia e Precauções e advertências").

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS): são inibidores de CYP2D6, como fluoxetina, paroxetina ou sertralina e de outros incluindo CYP1A2 e CYP2C19 (ex. fluvoxamina), também podem aumentar as concentrações plasmáticas de clomipramina, com os efeitos adversos correspondentes. Os níveis séricos de clomipramina no estado de equilíbrio (*steady-state*) aumentaram aproximadamente 4 (quatro) vezes pela administração concomitante de fluvoxamina, *N*-desmetilclomipramina diminuiu em aproximadamente 2 (duas) vezes. Em adição, a comedição com ISRSs pode levar a efeitos aditivos no sistema serotoninérgico (vide "Agentes serotoninérgicos" e "Posologia e Advertências e Precauções").

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

Interações a serem consideradas

Interações resultando em aumento do efeito de CLO®.

A administração concomitante de inibidores de CYP2D6 pode levar a um aumento na concentração dos dois componentes ativos, em até aproximadamente 3 (três) vezes em pacientes com um fenótipo metabolizador extensivo de debrisoquina/esparteína, convertendo-os a um fenótipo metabolizador pobre. Espera-se que a administração concomitante de inibidores de CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 aumente as concentrações de clomipramina e diminua as concentrações de *N*-desmetilclomipramina, não afetando necessariamente a farmacologia geral.

Terbinafina: a coadministração de CLO® com terbinafina, um potente inibidor da CYP2D6, pode resultar na exposição aumentada e acúmulo da clomipramina e de seu metabólito *N*-demetilado. Portanto, ajustes de dose de CLO® podem ser necessários quando coadministrado com terbinafina.

Cimetidina: a administração concomitante com o antagonista de receptor de histamina2 (H2), cimetidina (inibidor de várias enzimas do citocromo P450, incluindo CYP2D6, CYP3A4) pode aumentar as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos, dos quais a dose deve, portanto, ser reduzida.

Contraceptivos orais: não foi documentada nenhuma interação entre o uso crônico de contraceptivos orais (15 ou 30 microgramas de etinilestradiol diariamente) e CLO® (25 mg diariamente e Estrógenos não são conhecidos como inibidores de CYP2D6, a principal enzima envolvida no *clearance* da clomipramina, e, portanto nenhuma interação é esperada. Entretanto, em alguns casos foram observados efeitos colaterais e resposta terapêutica aumentados com altas doses de estrógenos (50 microgramas diários) e o antidepressivo tricíclico imipramina, não sendo clara a relevância desses casos para a clomipramina e regimes de baixas doses de estrógenos. É recomendado o monitoramento da resposta terapêutica dos antidepressivos tricíclicos com regimes de altas doses de estrógeno (50 microgramas diários), e o ajuste de dose pode ser necessário.

Antipsicóticos: a administração concomitante de antipsicóticos (ex. fenotiazinas) pode resultar em níveis plasmáticos aumentados de antidepressivos tricíclicos, limiar de convulsão mais baixo e convulsões. A combinação com tioridazina pode produzir arritmias cardíacas graves.

Metilfenidato: também pode aumentar as concentrações de antidepressivos tricíclicos por inibir, potencialmente seu metabolismo e uma redução da dose do antidepressivo tricíclico pode ser necessária.

Valproato: a administração concomitante de valproato com clomipramina pode causar a inibição do CYP2C e *I* ou enzimas UGT, resultando em aumento dos níveis séricos da clomipramina e desmetilclomipramina.

Toranja, suco de toranja (grapefruit), ou suco de cranberry: a administração concomitante de CLO® com toranja, suco de toranja, ou suco de cranberry pode aumentar as concentrações plasmáticas de clomipramina.

Interações, resultando em diminuição do efeito do CLO®

Rifampicina: indutor de CYP3A e CYP2C, pode diminuir as concentrações de clomipramina se administrada concomitante com drogas conhecidas por induzir as enzimas do citocromo P450; principalmente CYP3A4, CYP2C19 podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia do CLO®.

Anticonvulsivantes: indutores de CYP3A e CYP2C, por exemplo barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, podem diminuir as concentrações de clomipramina se administrados concomitante com drogas conhecidas por induzir as enzimas do citocromo P450; principalmente CYP3A4, CYP2C19 podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia do CLO®.

Cigarro: indutores conhecidos de CYP1A2 (ex. nicotina/componentes do cigarro) diminuem as concentrações plasmáticas de fármacos tricíclicos. Em fumantes, as concentrações plasmáticas de clomipramina no estado de equilíbrio (*steady-state*) estavam 2 (duas) vezes diminuídas comparadas com não fumantes (não houve alterações na *N*-desmetilclomipramina).

Colestipol e colestiramina: a administração concomitante de resinas de troca iônica como a colestiramina ou colestipol podem reduzir os níveis plasmáticos de clomipramina. O escalonamento da dose de clomipramina e resinas, de modo que a droga seja administrada pelo menos 2 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas, é recomendado.

Erva de São João: a administração concomitante de CLO® com hipericão durante o tratamento pode diminuir as concentrações plasmáticas de clomipramina.

Interações que afetam outras drogas

Agentes anticolinérgicos: antidepressivos tricíclicos podem potencializar os efeitos desses fármacos (ex.: fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, anti-histamínicos, atropina, biperideno) nos olhos, sistema nervoso central, intestino e bexiga.

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

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

Drogas simpatomiméticas: CLO® pode potencializar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e feni lefrina (ex.: anestésicos locais).

Anticoagulantes: alguns antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de drogas cumarínicas como varfarina, e isto pode se dar através da inibição de seu metabolismo (CYP2C9). Não há evidência da capacidade da clomipramina em inibir o metabolismo dos anticoagulantes, como a varfarina, entretanto, o monitoramento cuidadoso da protrombina plasmática é aconselhável para essa classe de fármaco.

A clomipramina é também um inibidor *in vitro* (K_i = 2,2 microM) e *in vivo* da atividade de CYP2D6 (oxidação da esparteína) e portanto, pode causar concentrações aumentadas de compostos administrados concomitantemente que são primariamente depurados pelo CYP2D6 em metabolizadores extensivos:

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Características físicas

25 mg: comprimido revestidos na cor amarelo claro, circular e biconvexo.

75 mg: comprimido revestidos na cor salmão, circular, biconvexo e monosssectado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8; POSOLOGIA E MODO DE USAR

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com CLO® (vide "Advertências e Precauções").

A posologia e o modo de administração devem ser determinados individualmente e adaptados de acordo com a condição clínica de cada paciente. Em princípio, deverá ser utilizada a menor dose eficaz devendo a dose ser aumentada com cautela.

Como precaução contra possível prolongamento QTc e toxicidade serotoninérgica, recomenda-se a adesão às doses recomendadas de CLO® e qualquer aumento na dose deve ser feito com precaução caso drogas que prolongam o intervalo QT ou outros agentes serotoninérgicos sejam coadministrados (vide "Advertências e Precauções e Interações medicamentosas").

Depressão, síndrome obsessivo-compulsiva e fobias:

Iniciar o tratamento com 1 comprimido revestido de 25 mg, 2 a 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido revestido de liberação lenta de 75 mg uma vez ao dia (preferencialmente à noite). Aumentar a posologia diária gradualmente, por exemplo, 25 mg nos primeiros dias (dependendo de como o medicamento for tolerado) para 4-6 comprimidos revestidos de 25 mg ou 2 comprimidos de 75 mg (comprimido revestido de liberação lenta), durante a primeira semana de tratamento. Em casos graves, a posologia poderá ser aumentada até um máximo de 250 mg por dia. Uma vez constatada melhora nítida; ajustar a posologia diária para um nível de manutenção entre 2 a 4 comprimidos revestidos de 25 mg ou 1 comprimido revestido de liberação lenta de 75 mg.

Ataques de pânico, agorafobia:

Iniciar com 10 mg ao dia. Dependendo de como o medicamento for tolerado, a posologia poderá ser aumentada até que a resposta desejada seja obtida. A posologia diária requerida tem grande variação de paciente para paciente e situa-se entre 25 e 100 mg (1 a 4 comprimidos revestidos de 25 mg ou, a partir de 50 mg). Se necessário, a posologia poderá ser aumentada para 150 mg (2 comprimidos revestidos de liberação lenta de 75 mg). Recomenda-se não descontinuar o tratamento antes de decorridos 6 meses e, durante esse período, a dose de manutenção deverá ser lentamente reduzida.

Cataplexia acompanhando narcolepsia:

CLO® deverá ser administrado por via oral na dose diária de 25 a 75 mg.

Condições dolorosas crônicas:

A posologia deverá ser ajustada individualmente (10 - 150 mg ao dia), considerando-se que o paciente pode estar recebendo terapia com analgésicos concomitantemente (e a possibilidade de redução da utilização de analgésicos).

Posologia em populações especiais

População geriátrica:

Os pacientes idosos geralmente apresentam uma resposta mais forte a CLO® que pacientes de faixas etárias intermediárias, CLO® deve ser utilizado com precaução em pacientes idosos e as doses devem ser aumentadas com cautela. Iniciar o tratamento com 10 mg ao dia. Aumentar gradualmente a posologia até uma dose ideal de 30 - 50 mg diários, o que deverá ser alcançado após cerca de 10 dias e, então, mantido até o final do tratamento.

Crianças e adolescentes:

Os adolescentes geralmente apresentam uma resposta mais forte a CLO® que pacientes de faixas etárias intermediárias. CLO® deve ser utilizado com precaução em adolescentes e as doses devem ser aumentadas com cautela

- Síndromes obsessivo-compulsivas

A dose inicial é de 25 mg ao dia e deve ser gradualmente aumentada (também administrada em doses divididas) durante as duas primeiras semanas, conforme tolerado, até uma dose máxima diária de 3 mg/kg ou 100 mg, devendo ser escolhida a menor. Em

seguida a dose pode ser aumentada gradualmente durante as próximas semanas até uma dose máxima de 3 mg/kg ou 200 mg, devendo ser escolhida a menor.

- Enurese noturna

A dose diária inicial, para a primeira semana, para crianças com idade:

- entre 5-8 anos é de 20 a 30 mg;
- entre 9-12 anos, a posologia é de 1-2 comprimido revestidos de 25 mg;
- acima de 12 anos de idade, 1-3 comprimido revestidos de 25 mg.

Posteriormente, as doses mais elevadas podem ser administradas aos pacientes que não respondem adequadamente às menores doses. As comprimido revestidos normalmente deverão ser administradas em dose única após o jantar, entretanto, no caso de crianças que urinam na cama no início da noite, parte da dose deverá ser antecipada para cerca de 4 horas da tarde.

Assim que a resposta desejada tenha sido atingida, o tratamento deverá continuar (por 1-3 meses), com a redução gradual da dose de manutenção.

Não existem dados clínicos disponíveis para crianças abaixo de 5 anos de idade.

Ejaculação precoce:

A posologia deve ser ajustada individualmente, sendo recomendado iniciar com 1 comprimido revestido de 25 mg. Se necessário, aumentar a dose para 50 mg após 2 semanas. A dose ideal de manutenção situa-se entre 25-50 mg/dia, podendo ser administrada em uma tomada à noite ou 2 vezes ao dia.

Insuficiência renal:

CLO® deve ser administrado com precaução em doentes com insuficiência renal (vide "Precauções e advertências e Farmacodinâmica/Farmacocinética").

Insuficiência hepática:

CLO® deve ser administrado com precaução em doentes com insuficiência hepática (vide "Precauções e advertências e Farmacodinâmica/Farmacocinética").

Modo de administração

A clomipramina é completamente absorvida do trato gastrointestinal. As comprimido revestidos e os comprimidos revestido de liberação lenta possuem equivalência bioquímica com respeito às quantidades absorvidas.

Durante a administração oral de doses diárias constantes de CLO®, as concentrações sanguíneas do estado de equilíbrio (*steady-state*) da clomipramina apresentam elevada variabilidade entre pacientes. A dose diária de 75 mg, administrada tanto como 1 comprimido revestido de CLO® 25 mg três vezes ao dia, ou como 1 comprimidos revestido de liberação lenta de 75 mg uma vez ao dia, produz concentrações sanguíneas do estado de equilíbrio (*steady-state*) entre 20 a 175 ng/mL.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas são geralmente leves e transitórias, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou com a redução da dosagem. Elas não estão sempre correlacionadas com os níveis plasmáticos do fármaco ou com a dosagem. Frequentemente é difícil distinguir-se certos efeitos adversos de sintomas da depressão tais como fadiga, distúrbios do sono, agitação, ansiedade, constipação e boca seca.

Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psiquiátricas graves, a administração de CLO® deverá ser suspensa.

As reações adversas estão classificadas por incidência, com as mais frequentes primeiro, utilizando-se o seguinte critério: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. As reações adversas abaixo são baseadas em resultados de ensaios clínicos, bem como nos relatórios de pós-comercialização.

Efeitos psíquicos

Muito comum: inquietação.

Comuns: estado de confusão, desorientação, alucinações (particularmente em pacientes idosos e em pacientes portadores da doença de *Parkinson*), ansiedade, agitação, distúrbios do sono, mania, hipomania, agressividade, despersonalização, agravamento da depressão, insônia, pesadelos, delírio.

Incomum: ativação de sintomas psicóticos.

Efeitos no sistema nervoso

Muito comuns: tontura, tremores, cefaleia e mioclonia, sonolência.

Comuns: distúrbios da fala, parestesia, hipertonia muscular, disgeusia, déficit de memória, distúrbio de atenção.

Incomuns: convulsões, ataxia.

Muito raro: síndrome neuroléptica maligna.

Efeitos no olho

Muito comuns: alterações da acomodação visual, visão borrada

Comum: midríase.

Muito raro: glaucoma.

Efeitos renais e urinários

Muito comum: distúrbios da micção.

Muito raro: retenção urinária.

Efeitos no sistema reprodutivo e mamas

Muito comuns: distúrbios da libido, disfunção erétil.

Comuns: galactorreia, aumento do volume das mamas.

Efeitos respiratórios, torácicos e do mediastino

Comum: bocejos.

Muito raro: alveolite alérgica (pneumonite) com ou sem eosinofilia,

Efeitos cardíacos

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

Incomuns: arritmias, aumento da pressão arterial.

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

Efeitos gastrintestinais

Muito comuns: náusea, boca seca, constipação.

Comuns: vômito, distúrbios abdominais, diarreia.

Efeitos no metabolismo e nutrição

Muito comum: aumento do apetite.

Comum: diminuição do apetite.

Efeitos no sistema musculoesquelético e tecidos conjuntivos

Comum: fraqueza muscular.

Efeitos gerais e condições no local de administração

Muito comum: fadiga

Muito raros: edema (local ou generalizado), alopecia, hipertermia

Efeitos hepatobiliares

Muito raro: hepatite com ou sem icterícia

Efeitos na pele e tecido subcutâneo

Muito comum: hiperidrose

Comuns: dermatites alérgicas [erupção cutânea (*rash*), urticária], reação de fotossensibilidade, prurido.

Muito raro: púrpura.

Efeitos vasculares

Comum: fogachos (ondas de calor)

Efeitos endocrinológicos

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

Efeitos no sistema imunológico

Muito raro: reações anafiláticas / anafilactoides sistêmicas, incluindo-se hipotensão.

Investigações

Muito comum: aumento de peso.

Comum: aumento das transaminases.

Muito raro: eletroencefalograma anormal.

Efeitos no sangue e sistema linfáticos

Muito raros: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia.

Efeitos no ouvido e labirinto

Comum: zumbido.

Reações adversas adicionais de relatos espontâneos pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas com CLO® oral com base em relatos espontâneo pós-comercialização.

Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente, a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de modo confiável.

Efeitos no sistema nervoso: frequência desconhecida: síndrome da serotonina, sintomas extrapiramidais (incluindo acatisia e discinesia tardia).

Efeitos no sistema musculoesquelético e tecidos conjuntivos: frequência desconhecida: rabdomiólise (como uma complicação da síndrome neuroléptica maligna).

Investigações: frequência desconhecida: aumento da prolactina no sangue.

Sintomas da descontinuação do tratamento

Os sintomas a seguir ocorrem comumente após a interrupção abrupta do tratamento ou após redução de dose: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, insônia, cefaleia, nervosismo e ansiedade (vide "Advertências e Precauções").

Fratura óssea

Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade, mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

População geriátrica

Os pacientes idosos são particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos ou cardiovasculares. A capacidade destes pacientes de metabolizar e eliminar fármacos pode estar diminuída, levando a um risco de elevadas concentrações plasmáticas nas doses terapêuticas (vide "Pacientes idosos").

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas de superdose com CLO® são similares aos relatados com outros antidepressivos tricíclicos.

Anormalidades cardíacas e distúrbios neurológicos são as principais complicações. A ingestão acidental de qualquer quantidade por crianças deve ser tratada como séria e potencialmente fatal.

Sinais e sintomas

Os sintomas geralmente aparecem dentro de 4 horas após a ingestão e atingem a severidade máxima em 24 horas. Em virtude da absorção retardada (efeito anticolinérgico), meia-vida longa e ciclo entero-hepático do fármaco, o paciente estará em risco por até 4-6 dias.

Os seguintes sinais e sintomas poderão ser observados:

Sistema nervoso central: sonolência, estupor, coma, ataxia, inquietação, agitação, reflexos alterados, rigidez muscular, movimentos coreoatetóides, convulsões. Além disso, podem ser observados sintomas consistentes com a síndrome da serotonina (ex. hiperpirexia, mioclonia, delírio e coma).

Sistema cardiovascular: hipotensão, taquicardia, arritmia, prolongamento do intervalo QTc e arritmias incluindo "torsades de pointes", distúrbios da condução; choque, insuficiência cardíaca e, em casos muito raros, parada cardíaca. Além disso, pode ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, midríase, sudorese e oligúria ou anúria.

Tratamento

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

Qualquer suspeito de superdose com CLO®, especialmente crianças, deve ser hospitalizado e mantido sob rigorosa supervisão por pelo menos 72 horas.

Se o paciente estiver consciente, executar lavagem gástrica ou induzir o vômito o mais rápido possível. Se o paciente não estiver consciente, proteger as vias aéreas com a colocação de um tubo endotraqueal, antes de iniciar-se a lavagem, e não induzir vômito. Essas medidas são recomendadas para até 12 horas, ou mais, após a superdose, já que os efeitos anticolinérgicos do fármaco podem retardar o esvaziamento gástrico. A administração de carvão ativado pode ajudar a reduzir a absorção do fármaco.

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Reg. MS: nº 1.3569.0614

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: EMS SIGMA PHARMA LTDA.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Comprimido revestido de 25 mg.

Fabricado por: EMS S.A.

São Bernardo do Campo

Comprimido revestido de liberação lenta de 75 mg.

Fabricado por: EMS S.A.

Hortolândia/SP

SAC: 0800191222

www.ems.com.br

Nº Lote, Data de fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO.

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



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	17/07/2013	17/07/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.