

CLO[®]
cloridrato de clomipramina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido

10 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CLO®

cloridrato de clomipramina

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 10 mg. Embalagem contendo 20 ou 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS ACIMA DE 5 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

cloridrato de clomipramina10 mg

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

*amido (na forma de amido pré-gelatinizado), lactose monoidratada, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, ácido esteárico, talco, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo.

II - 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, e por doenças somáticas crônicas;
- Transtornos 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

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

O cloridrato de clomipramina também exerce um efeito específico na síndrome obsessivo-compulsiva, distinto de seu efeito antidepressivo.

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

Na ejaculação precoce, o cloridrato de clomipramina 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, o cloridrato de clomipramina aumenta o tempo de latência para ejaculação devido à sua ação nos receptores alfa-adrenérgicos e colinérgicos e à inibição da recaptação da serotonina, envolvida na inibição da ejaculação.

Referências bibliográficas

1. Dodson LA, Bender FH, Barteaux JW. Review of cloipramine: an effective antiobsessional agent. *Hosp Formul* 1991;26:489-99. [126]
2. Eriksson 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

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antidepressivo tricíclico. Inibidor da recaptação de noradrenalina e preferencialmente de serotonina inibidores não seletivos da recaptação de monoamina).

- Mecanismo de ação

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

O cloridrato de clomipramina tem também um amplo espectro de ação farmacológica que inclui propriedades 1-adrenolítica, anticolinérgica, anti-histamínica e antisserotonérgica (bloqueador do receptor para 5-HT).

Efeitos farmacodinâmicos

O cloridrato de clomipramina atua na síndrome depressiva como um todo, inclusive em características típicas particulares, tais como retardo psicomotor, humor deprimido e ansiedade. A resposta clínica geralmente se instala após 2-3 semanas de tratamento.

O cloridrato de clomipramina também exerce um efeito específico sobre o transtorno obsessivo-compulsivo, distinto de seus efeitos antidepressivos.

Na dor crônica, com ou sem causas somáticas, o cloridrato de clomipramina atua presumivelmente facilitando a neurotransmissão de serotonina e noradrenalina.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

Após administração oral, a clomipramina é completamente absorvida do trato gastrointestinal. A biodisponibilidade sistêmica da clomipramina inalterada é reduzida a cerca de 50% pelo metabolismo hepático de primeira passagem para o metabólito ativo N-desmetilclomipramina.

Após a administração de uma dose única do comprimido de 25 mg e do comprimido revestido de liberação prolongada de 75 mg, a média da concentração máxima no plasma (C_{máx}) da clomipramina foi de 63,37 ± 12,71 ng/mL (T_{máx} 4,83 ± 0,39 hr) e 32,55 ± 8,10 (T_{máx} 9,00 ± 1,81 hr), respectivamente.

A dose diária de 75 mg, administrada tanto como 1 comprimido revestido de **CLO**[®]25 mg três vezes ao dia, ou como 1 comprimido 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 cloridrato de clomipramina por dia, essas concentrações são 40 a 85% mais elevadas do que as de clomipramina.

- Distribuição

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

- Metabolismo

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 ou 8-hidroxi-N-desmetilclomipramina. A atividade dos metabólitos 8-hidroxi não é definida in vivo. A clomipramina também é hidroxilada na posição 2 e a N-desmetilclomipramina pode ser posteriormente desmetilada para formar didesmetilclomipramina. Os 2- e 8-hidroxi metabólitos são excretados principalmente como glicuronídeos na urina. A eliminação dos

componentes ativos, clomipramina e N-desmetilclomipramina, pela formação de 2- e 8-hidroxiclomipramina é catalisada pela CYP2D6.

- Eliminação

A clomipramina 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 desmetilclomipramina excretada na urina é de cerca de 2% e 0,5% da dose administrada, respectivamente.

Efeito dos alimentos

Comida não tem impacto significativo sobre a farmacocinética da clomipramina. Um ligeiro atraso no início da absorção pode ser observado com a administração de **CLO**[®] com alimentos.

Proporcionalidade de dose

O fármaco segue a farmacocinética dose-proporcional ao longo de um intervalo de dose de 25 a 150 mg.

Efeito da idade

Em pacientes idosos, a clomipramina tem depuração relativa baixa em comparação com pacientes adultos mais jovens.

Há relatos de atingir um estado estacionário terapêutico com doses mais baixas do que a relatada em pacientes de meia-idade.

A clomipramina deve ser usada com precaução em pacientes idosos.

Insuficiência renal

Não há relatos específicos descrevendo a farmacocinética do fármaco em pacientes com insuficiência renal. Embora o fármaco seja excretado como metabólitos inativos na urina e fezes, o acúmulo de metabólitos inativos pode posteriormente resultar no acúmulo do fármaco e seu metabólito ativo. Em insuficiência renal moderada e grave, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento.

Insuficiência hepática

A clomipramina é extensivamente metabolizada no fígado pelo CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2, e o comprometimento hepático pode ter impacto na sua farmacocinética. Em pacientes com insuficiência hepática, a clomipramina deve ser administrada com cautela.

Sensibilidade étnica

Embora o impacto da sensibilidade étnica e racial na farmacocinética da clomipramina não tenha sido estudado extensivamente, o metabolismo da clomipramina e do seu metabólito ativo é governado por fatores genéticos que levam ao metabolismo pobre e extenso do fármaco e de seu metabólito. O metabolismo da clomipramina na população caucasiana não pode ser extrapolado para os asiáticos, em especial, japoneses e chineses, devido às diferenças acentuadas no metabolismo da clomipramina entre estes dois grupos étnicos.

Formulação de liberação sustentada

A liberação sustentada de clomipramina da formulação de liberação prolongada de **CLO**[®] proporciona um perfil farmacocinético mais suave, mantendo as concentrações plasmáticas terapêuticas por mais de 24 horas. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em média cerca de 9 horas após a dose. Após a administração de 75 mg de clomipramina de formulação de liberação prolongada, a C_{máx} observada é a metade dos níveis de concentração máxima atingida após a administração de comprimidos de 25 mg, três vezes ao dia. No entanto, a exposição total permanece inalterada. Após a administração múltipla de formulação de liberação sustentada, os níveis de C_{mín} e C_{máx} atingidos no estado estacionário estão dentro do intervalo terapêutico.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade de dose repetida

Fosfolipidose e alterações testiculares, comumente associadas aos compostos tricíclicos, foram observadas com o cloridrato de clomipramina em doses " 10 vezes maiores do que a dose diária humana máxima recomendada (DMHR).

Toxicidade reprodutiva

Nenhum efeito adverso sobre o desempenho reprodutivo, incluindo fertilidade masculina e feminina, foi observado em ratos com doses orais de até 24 mg/kg.

Nenhum efeito teratogênico foi detectado em camundongos, ratos e coelhos, em doses de até 100, 50, e 60 mg/kg, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

CLO[®] não deve ser administrado em associação, 14 dias antes ou 14 dias após o tratamento com um inibidor da MAO (vide “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”).

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 comprimidos ou comprimidos de liberação prolongada 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**[®] (vide “Posologia e modo de usar”). Esse aumento paradoxal do quadro de ansiedade é mais pronunciado durante os primeiros dias de tratamento e, em geral, diminui dentro de duas semanas.

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

Foram também relatados episódios 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. A monitoração da função cardíaca e ECG estão indicadas 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 recaptção de serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptção noradrenérgica e de serotonina (ISRSNas). Portanto, a administração concomitante de medicamentos que podem causar acúmulo de clomipramina deve ser evitada. Da mesma forma, a administração concomitante de medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc deve ser evitada (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”). Está estabelecido que a hipocalcemia é um fator de risco para o prolongamento do intervalo QTc e “torsades de pointes”. Desta maneira a hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com **CLO**[®] (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”). Antes do início do tratamento com **CLO**[®], é aconselhável verificar 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 comedicações serotoninérgicas como ISRSs e ISRSNas, antidepressivos tricíclicos ou lítio (vide “Posologia e modo de usar” 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 medicamentos com propriedades anticonvulsivantes (ex.: benzodiazepínicos). A ocorrência de convulsões parece ser dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada de **CLO**[®] 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 antidepressivos tricíclicos, podem acarretar danos ao epitélio da córnea em pacientes com lentes de contato.

Populações de tratamento específico

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

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

Em pacientes com doenças hepáticas e renais recomenda-se monitoração 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 “Advertências e precauções - Pacientes idosos”).

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

A monitoração da função cardíaca e do ECG é indicada 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 com **CLO**[®], apenas em casos isolados, a contagem periódica de células sanguíneas e monitoração 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 reduzida gradualmente, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode estar associada a determinados sintomas (vide “Reações adversas”).

Lactose

CLO[®] comprimido contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, intolerância à frutose, deficiência grave de lactase não devem tomar **CLO**[®].

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 dispneia, 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

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

- 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 “Dados de segurança pré-clínicos”).

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 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”).

A monitoração da função cardíaca e ECG estão indicadas em pacientes idosos. Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psiquiátricas graves, a administração de **CLO**[®] deverá ser suspensa.

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 vigilância. 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 coma). Inibidores da MAO, que também são potentes inibidores de CYP2D6 in vivo, como a moclobemida, são contraindicados na administração concomitante com clomipramina (vide “Contraindicações”). O mesmo se aplica na 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 monitorados (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 modo de usar” e “Advertências e precauções”).

- **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 com a administração concomitante de fluvoxamina, N-desmetilclomipramina diminuiu em aproximadamente 2 (duas) vezes. Em adição, a comedicação com ISRSs pode levar a efeitos aditivos no sistema serotoninérgico (vide “Agentes serotoninérgicos”). Vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

- **Agentes serotoninérgicos:** a síndrome da serotonina pode possivelmente ocorrer quando a clomipramina é administrada com comedicações 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 modo de usar” e Advertências e precauções”). 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 oral antifúngica, 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). Estrógenos não são conhecidos como inibidores de CYP2D6, a principal enzima envolvida no clearance (depuração) 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 da CYP2C e/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 medicamentos conhecidos por induzir as enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19, podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia de **CLO**[®].

- **Anticonvulsivantes:** indutores de CYP3A e CYP2C, por exemplo barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, podem diminuir as concentrações de clomipramina se administrados concomitante com medicamentos conhecidos por induzir as enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19, podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia de **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 o medicamento seja administrado 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 a erva de São João durante o tratamento pode diminuir as concentrações plasmáticas de clomipramina.

Interações que afetam outros medicamentos

- **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.

- **Agentes antiadrenérgicos:** **CLO**[®] pode diminuir ou anular o efeito anti-hipertensivo de bloqueadores de neurônios adrenérgicos, tais como guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfametildopa. Pacientes que necessitam de comedicação 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).

- **Medicamentos simpatomiméticos:** **CLO**[®] pode potencializar os efeitos cardiovasculares de simpatomiméticos, tais como adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ex.: anestésicos locais).

- **Anticoagulantes:** alguns antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de medicamentos cumarínicos 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 ($K_i = 2,2 \text{ microM}$) 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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger a luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor amarelo claro, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

O método de administração oral deve ser adaptado às condições individuais de cada paciente. Os comprimidos revestidos divisíveis de liberação prolongada podem ser divididos pela metade, permitindo que a dose seja adaptada individualmente, mas eles não devem ser mastigados.

CLO[®] pode ser administrado com ou sem alimento.

A clomipramina é completamente absorvida do trato gastrointestinal. Os comprimidos e os comprimidos de liberação controlada 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 comprimidos de **CLO**[®] 25 mg três vezes ao dia, ou como 1 comprimido **CLO**[®] 75 mg uma vez ao dia, produz concentrações sanguíneas do estado de equilíbrio (steady-state) entre 20 a 175 ng/mL.

Posologia

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com **CLO**[®] (vide “Advertências e precauções”).

A dose deve ser adaptada individualmente de acordo com as condições do paciente. O objetivo é atingir um efeito ótimo utilizando a menor dose, devendo a dose ser aumentada com cautela.

Após a resposta ter sido obtida, a terapia de manutenção deve ser continuada na dose ideal para evitar recaída. Pacientes com história de depressão recorrente requerem tratamento de manutenção por um longo período. A duração do tratamento de manutenção e a necessidade de tratamento adicional devem ser revistos periodicamente.

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 medicamentos que prolongam o intervalo QT ou outros agentes serotoninérgicos sejam coadministrados (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

A interrupção abrupta do tratamento com **CLO**[®] deve ser evitada por causa dos possíveis sintomas de abstinência.

Portanto, a dosagem deve ser interrompida gradualmente após o uso regular de longa duração, e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quando o tratamento com **CLO**[®] é interrompido. Formulações de liberação imediata (comprimidos) e comprimidos de liberação prolongada podem ser utilizados indistintamente em doses equivalentes.

Depressão, síndrome obsessivo-compulsiva e fobias:

Iniciar o tratamento com 50-75 mg/dia (1 comprimido de 25 mg, 2 a 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de **CLO**[®] 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 100-150 mg (4-6 comprimidos de 25 mg ou 2 comprimidos de 75 mg) 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 50-100 mg (2 a 4 comprimidos de 25 mg ou 1 comprimido de **CLO**[®] 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 de 25 mg). Se necessário, a posologia poderá ser aumentada para 150 mg (2 comprimidos de 75 mg). Recomenda-se não descontinuar o tratamento antes de decorridos 6 meses e, durante esse período, a dose de manutenção deverá ser lentamente reduzida.

Cataplexia acompanhando narcolepsia:

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).

Ejaculação precoce:

A posologia deve ser ajustada individualmente, sendo recomendado iniciar com 1 comprimido 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 administração à noite ou 2 vezes ao dia.

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

A clomipramina é completamente absorvida do trato gastrointestinal. Os comprimidos simples e os comprimidos de liberação controlada 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 de **CLO**[®] mg três vezes ao dia, ou como 1 comprimido de **CLO**[®] 75 mg uma vez ao dia, produz concentrações sanguíneas do estado de equilíbrio (steady-state) entre 20 a 175 ng/mL.

Posologia

A hipocalemia deve ser tratada antes do início do tratamento com **CLO**[®] (vide “Advertências e precauções”).

A dose deve ser adaptada individualmente de acordo com as condições do paciente. O objetivo é atingir um efeito ótimo utilizando a menor dose, devendo a dose ser aumentada com cautela.

Após a resposta ter sido obtida, a terapia de manutenção deve ser continuada na dose ideal para evitar recaída. Pacientes com história de depressão recorrente requerem tratamento de manutenção por um

longo período. A duração do tratamento de manutenção e a necessidade de tratamento adicional devem ser revistos periodicamente.

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 medicamentos que prolongam o intervalo QT ou outros agentes serotoninérgicos sejam coadministrados (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

A interrupção abrupta do tratamento com **CLO**[®] deve ser evitada por causa dos possíveis sintomas de abstinência.

Portanto, a dosagem deve ser interrompida gradualmente após o uso regular de longa duração, e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quando o tratamento com **CLO**[®] é interrompido.

Formulações de liberação imediata (comprimido) e comprimidos de liberação prolongada podem ser utilizados indistintamente em doses equivalentes.

Depressão, síndrome obsessivo-compulsiva e fobias:

Iniciar o tratamento com 50-75 mg/dia (1 comprimido de 25 mg, 2 a 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de **CLO**[®] 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 100-150 mg (4-6 comprimidos de 25 mg ou 2 comprimidos de 75 mg) 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 50-100 mg (2 a 4 comprimidos de 25 mg ou 1 comprimido de **CLO**[®] 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 de 25 mg). Se necessário, a posologia poderá ser aumentada para 150 mg (2 comprimidos de 75 mg). Recomenda-se não descontinuar o tratamento antes de decorridos 6 meses e, durante esse período, a dose de manutenção deverá ser lentamente reduzida.

Cataplexia acompanhando narcolepsia:

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).

Ejaculação precoce:

A posologia deve ser ajustada individualmente, sendo recomendado iniciar com 1 comprimido 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 administração à noite ou 2 vezes ao dia.

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 20-30 mg;
- entre 9-12 anos, 25-50 mg (1-2 comprimidos de 25 mg);
- acima de 12 anos de idade, 25-75 mg (1-3 comprimidos de 25 mg).

Posteriormente, as doses mais elevadas podem ser administradas aos pacientes que não respondem adequadamente às menores doses. Os comprimidos normalmente deverão ser administrados 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.

- Insuficiência renal

CLO[®] deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

- Insuficiência hepática

CLO[®] deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência hepática (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

CLO[®] não deve ser 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 em primeiro, utilizando-se o seguinte critério: muito comum (1/10), comum (1/100, < 1/10), incomum (1/1.000, < 1/100), rara (1/10.000, < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados. As reações adversas abaixo são baseadas em resultados de estudos clínicos, bem como de relatórios de pós-comercialização.

Distúrbios no sangue e sistema linfáticos

Muito rara: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia.

Distúrbios cardíacos

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

Incomum: arritmias, aumento da pressão arterial.

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

Distúrbios no ouvido e labirinto

Comum: zumbido.

Distúrbios endocrinológicos

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

Distúrbios no olho

Muito comum: alterações da acomodação visual, visão borrada.

Comum: midríase.

Muito rara: glaucoma.

Distúrbios gastrintestinais

Muito comum: náusea, boca seca, constipação.
Comum: vômito, distúrbios abdominais, diarreia.

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Muito comum: fadiga.

Muito rara: edema (local ou generalizado), alopecia, hiperpirexia.

Distúrbios hepatobiliares

Muito rara: hepatite com ou sem icterícia.

Distúrbios no sistema imunológico

Muito rara: reações anafiláticas/ anafilactoides, incluindo hipotensão.

Laboratoriais

Muito comum: aumento de peso.

Comum: aumento das transaminases.

Muito rara: eletroencefalograma anormal.

Distúrbios no metabolismo e nutrição

Muito comum: aumento do apetite.

Comum: diminuição do apetite.

Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecidos conjuntivos

Comum: fraqueza muscular.

Distúrbios no sistema nervoso

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

Comum: distúrbios da fala, parestesia, hipertonía muscular, disgeusia, déficit de memória, distúrbio de atenção.

Incomum: convulsões, ataxia.

Muito raro: síndrome neuroléptica maligna.

Distúrbios psíquicos

Muito comum: inquietação.

Comum: 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.

Distúrbios renais e urinários

Muito comum: distúrbios da micção.

Muito rara: retenção urinária.

Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas

Muito comum: distúrbios da libido, disfunção erétil.

Comum: galactorreia, aumento do volume das mamas.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal

Comum: bocejos.

Muito rara: alveolite alérgica (pneumonite) com ou sem eosinofilia.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

Muito comum: hiperidrose

Comum: dermatites alérgicas (erupção cutânea - rash, urticária), reação de fotossensibilidade, prurido.

Muito rara: púrpura.

Distúrbios vasculares

Comum: fogachos (ondas de calor).

Reações adversas adicionais de relatos espontâneos pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas com **CLO®** oral com base em relatos espontâneos 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.

Distúrbios no sistema nervoso

Frequência desconhecida: síndrome da serotonina, sintomas extrapiramidais (incluindo acatisia e discinesia tardia).

Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecido conjuntivo

Frequência desconhecida: rabdomiólise (como uma complicação da síndrome neuroléptica maligna).

Laboratoriais

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 “Advertências e precauções – Pacientes idosos”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

Casos raros de farmacobezoar de gravidade variável, incluindo desfechos fatais, foram relatados em associação com a superdose de **CLO**[®] de liberação prolongada. O farmacobezoar é radiopaco, facilitando a confirmação radiológica (raios-X ou tomografia computadorizada), mas não se pode excluir o diagnóstico. A formação de farmacobezoar pode causar a liberação prolongada, mas contínua da clomipramina, e sua absorção pode levar a complicações de superdose, incluindo a morte, horas após a ingestão do medicamento e do tratamento inicial com lavagem gástrica e carvão ativado.

Uma vez que a lavagem gástrica pode ser ineficaz e os níveis de fármaco sistêmico podem aumentar ainda mais, deve-se considerar a remoção física do farmacobezoar por endoscopia ou cirurgia em pacientes selecionados. Uma vez que estes casos são raros, não há dados clínicos suficientes sobre o tratamento ideal, que deve levar em conta o tamanho e a

localização do farmacobezoar, os sintomas do paciente e as condições e os níveis do fármaco.

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 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.

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.

III – DIZERES LEGAIS

MS-1.3569.0614

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/08/2022.

bula-prof-674862-SIG-v0

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/02/2015	0128677/15-3	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inserção da bula referente à concentração de 10mg, no bulário eletrônico, a qual havia sido incluída inicialmente em 17/7/2013, sob o expediente nº 0579118/13-9	VP/VPS	20 e 30 comprimidos revestidos.
09/03/2015	0207301/15-3	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alteração em: Quais os males que este medicamento pode me causar? - Advertências e Precauções - Reações Adversas Conforme alteração realizada pelo medicamento de referência.	VP/VPS	20 e 30 comprimidos revestidos.
24/02/2021	0741998/21-	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	18/08/2014	0679684/14-2	10148 - SIMILAR - Alteração De Local De Fabricação Do Medicamento De Liberação Convencional	01/02/2021	VP COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS VPS COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20 e 30 comprimidos revestidos

				0679681/14-8	10206 - SIMILAR - Alteração Maior De Excipiente		9. REAÇÕES ADVERSAS		
				0679712/14-1	1980 - SIMILAR - Inclusão De Novo Acondicionamento				
27/04/2021	1611030/21-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20 e 30 comprimidos revestidos
11/06/2021	2262487/21-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	20 e 30 comprimidos revestidos
-	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 10 mg. Embalagem contendo 20 ou 30 unidades.

CLO[®]
cloridrato de clomipramina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

**Comprimido revestido / Comprimido revestido de liberação
prolongada**

25 mg / 75 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CLO®

cloridrato de clomipramina

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 25 mg. Embalagem contendo 20 ou 30 unidades.

Comprimido revestido de liberação prolongada de 75 mg. Embalagem contendo 10 ou 20 unidades.

25 mg comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS ACIMA DE 5 ANOS)

75 mg comprimido revestido de liberação prolongada

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

cloridrato de clomipramina..... 25 mg

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

*amido (na forma de amido pré-gelatinizado), lactose monoidratada, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, ácido esteárico, talco, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, macrogol.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 75 mg contém:

cloridrato de clomipramina..... 75 mg

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

fosfato de cálcio dibásico, copolímero de acrilato de etila, metacrilato de cloreto de trimetilamônio de etila e metacrilato de metila, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho.

II - 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, e por doenças somáticas crônicas;
- Transtornos 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

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

O cloridrato de clomipramina também exerce um efeito específico na síndrome obsessivo-compulsiva, distinto de seu efeito antidepressivo.

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

Na ejaculação precoce, o cloridrato de clomipramina 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, o cloridrato de clomipramina aumenta o tempo de latência para ejaculação devido à sua ação nos receptores alfaadrenérgicos e colinérgicos e à inibição da recaptção da serotonina, envolvida na inibição da ejaculação.

Referências bibliográficas

1. Dodson LA, Bender FH, Barteaux JW. Reipramine: an effective antiobsessional agent. *Hosp Formul* 1991;26:489-99. [126]
2. Eriksson 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

Propriedades farmacodinâmicas

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 do cloridrato de clomipramina esteja baseada em sua capacidade de inibir a recaptção 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.

O cloridrato de clomipramina tem também um amplo espectro de ação farmacológica que inclui propriedades 1-adrenolítica, anticolinérgica, anti-histamínica e antisserotonérgica (bloqueador do receptor para 5-HT).

Efeitos farmacodinâmicos

O cloridrato de clomipramina atua na síndrome depressiva como um todo, inclusive em características típicas particulares, tais como retardo psicomotor, humor deprimido e ansiedade. A resposta clínica geralmente se instala após 2-3 semanas de tratamento.

O cloridrato de clomipramina também exerce um efeito específico sobre o transtorno obsessivo-compulsivo, distinto de seus efeitos antidepressivos.

Na dor crônica, com ou sem causas somáticas, o cloridrato de clomipramina atua presumivelmente facilitando a neurotransmissão de serotonina e noradrenalina.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

Após administração oral, a clomipramina é completamente absorvida do trato gastrointestinal. A biodisponibilidade sistêmica da clomipramina inalterada é reduzida a cerca de 50% pelo metabolismo hepático de primeira passagem para o metabólito ativo N-desmetilclomipramina.

Após a administração de uma dose única do comprimido de 25 mg e do comprimido revestido de liberação lenta de 75 mg, a média da concentração máxima no plasma (C_{máx}) da clomipramina foi de 63,37 ± 12,71 ng/mL (T_{máx} 4,83 ± 0,39 hr) e 32,55 ± 8,10 (T_{máx} 9,00 ± 1,81 hr), respectivamente.

A dose diária de 75 mg, administrada tanto como 1 comprimido revestido de **CLO**[®] 25 mg três vezes ao dia, ou como 1 comprimido de **CLO**[®] 75 mg uma vez ao dia, produz concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio (stead-ystate) 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 às proteínas plasmáticas. A clomipramina é extensamente distribuída pelo corpo, com volume de distribuição aparente de cerca de 12 a 17 litros/kg de peso corpóreo. No fluido cerebrospinal, a concentração é equivalente a cerca de 2% da concentração plasmática. A clomipramina passa para o leite materno em concentrações semelhantes às do plasma e atravessa a placenta.

- Metabolismo

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

- Eliminação

A clomipramina 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 desmetilclomipramina excretada na urina é de cerca de 2% e 0,5% da dose administrada, respectivamente.

Efeito dos alimentos

Comida não tem impacto significativo sobre a farmacocinética da clomipramina. Um ligeiro atraso no início da absorção pode ser observado com a administração de **CLO**[®] com alimentos.

Proporcionalidade de dose

O fármaco segue a farmacocinética dose-proporcional ao longo de um intervalo de dose de 25 a 150 mg.

Efeito da idade

Em pacientes idosos, a clomipramina tem depuração relativa baixa em comparação com pacientes adultos mais jovens.

Há relatos de atingir um estado estacionário terapêutico com doses mais baixas do que a relatada em pacientes de meia-idade.

A clomipramina deve ser usada com precaução em pacientes idosos.

Insuficiência renal

Não há relatos específicos descrevendo a farmacocinética do fármaco em pacientes com insuficiência renal. Embora o fármaco seja excretado como metabólitos inativos na urina e fezes, o acúmulo de metabólitos inativos pode posteriormente resultar no acúmulo do fármaco e seu metabólito ativo. Em insuficiência renal moderada e grave, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento.

Insuficiência hepática

A clomipramina é extensivamente metabolizada no fígado pelo CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2, e o comprometimento hepático pode ter impacto na sua farmacocinética. Em pacientes com insuficiência hepática, a clomipramina deve ser administrada com cautela.

Sensibilidade étnica

Embora o impacto da sensibilidade étnica e racial na farmacocinética da clomipramina não tenha sido estudado extensivamente, o metabolismo da clomipramina e do seu metabólito ativo é governado por fatores genéticos que levam ao metabolismo pobre e extenso do fármaco e de seu metabólito. O metabolismo da clomipramina na população caucasiana não pode ser extrapolado para os asiáticos, em especial, japoneses e chineses, devido às diferenças acentuadas no metabolismo da clomipramina entre estes dois grupos étnicos.

Formulação de liberação sustentada

A liberação sustentada de clomipramina da formulação de liberação lenta de **CLO**[®] proporciona um perfil farmacocinético mais suave, mantendo as concentrações plasmáticas terapêuticas por mais de 24 horas. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em média cerca de 9 horas após a dose. Após a administração de 75 mg de clomipramina de formulação de liberação lenta, a $C_{máx}$ observada é a metade dos níveis de concentração máxima atingida após a administração de comprimidos de 25 mg, três vezes ao dia. No entanto, a exposição total permanece inalterada. Após a administração múltipla de formulação de liberação sustentada, os níveis de $C_{mín}$ e $C_{máx}$ atingidos no estado estacionário estão dentro do intervalo terapêutico.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade de dose repetida

Fosfolipidose e alterações testiculares, comumente associadas aos compostos tricíclicos, foram observadas com o cloridrato de clomipramina em doses " 10 vezes maiores do que a dose diária humana máxima recomendada (DMHR).

Toxicidade reprodutiva

Nenhum efeito adverso sobre o desempenho reprodutivo, incluindo fertilidade masculina e feminina, foi observado em ratos com doses orais de até 24 mg/kg.

Nenhum efeito teratogênico foi detectado em camundongos, ratos e coelhos, em doses de até 100, 50, e 60 mg/kg, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

CLO[®] não deve ser administrado em associação, 14 dias antes ou 14 dias após o tratamento com um inibidor da MAO (vide "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").

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 comprimidos 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**[®] (vide "Posologia e modo de usar"). Esse aumento paradoxal do quadro de ansiedade é mais pronunciado durante os primeiros dias de tratamento e, em geral, diminui dentro de duas semanas.

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

Foram também relatados episódios 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. A monitoração da função cardíaca e ECG estão indicadas 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 recaptção de serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptção noradrenérgica e de serotonina (ISRSNas). Portanto, a administração concomitante de medicamentos que podem causar acúmulo de clomipramina deve ser evitada. Da mesma forma, a administração concomitante de medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc deve ser evitada (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”). Está estabelecido que a hipocalcemia é um fator de risco para o prolongamento do intervalo QTc e “torsades de pointes”. Desta maneira a hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com **CLO**[®] (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

Antes do início do tratamento com **CLO**[®], é aconselhável verificar 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 comedicações serotoninérgicas como ISRSs e ISRSNas, antidepressivos tricíclicos ou lítio (vide “Posologia e modo de usar” 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 medicamentos com propriedades anticonvulsivantes (ex.: benzodiazepínicos). A ocorrência de convulsões parece ser dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada de **CLO**[®] 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 antidepressivos tricíclicos, podem acarretar danos ao epitélio da córnea em pacientes com lentes de contato.

Populações de tratamento específico

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

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

Em pacientes com doenças hepáticas e renais recomenda-se monitoração 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 “Advertências e precauções - Pacientes idosos”).

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

A monitoração da função cardíaca e do ECG é indicada 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 com **CLO**[®], apenas em casos isolados, a contagem periódica de células sanguíneas e monitoração 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 reduzida gradualmente, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode estar associada a determinados sintomas (vide “Reações adversas”).

Lactose

CLO[®] comprimido contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose, intolerância à frutose, deficiência grave de lactase não devem tomar **CLO**[®].

Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade

- Mulheres com potencial para engravidar

Não há dados que fundamentam as recomendações especiais para mulheres em idade fértil.

- 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 dispneia, 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

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

- 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 “Dados de segurança pré-clínicos”).

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 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”). A monitoração da função cardíaca e ECG estão indicadas em pacientes idosos. Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psiquiátricas graves, a administração de **CLO**[®] deverá ser suspensa.

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 vigilância. 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 coma). Inibidores da MAO, que também são potentes inibidores de CYP2D6 in vivo, como a moclobemida, são contraindicados na administração concomitante com clomipramina (vide “Contraindicações”). O mesmo se aplica na 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 monitorados (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 modo de usar” e “Advertências e precauções”).

- **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 com a administração concomitante de fluvoxamina, N-desmetilclomipramina diminuiu em aproximadamente 2 (duas) vezes. Em adição, a comedicação com ISRSs pode levar a efeitos aditivos no sistema serotoninérgico (vide “Agentes serotoninérgicos”). Vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

- **Agentes serotoninérgicos:** a síndrome da serotonina pode possivelmente ocorrer quando a clomipramina é administrada com comedicações serotoninérgicas como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação noradrenérgica e da serotonina (ISRSNas), antidepressivos tricíclicos ou lítio (vide “Posologia e modo de usar” e Advertências e precauções”). 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 oral antifúngica, 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). Estrógenos não são conhecidos como inibidores de CYP2D6, a principal enzima envolvida no clearance (depuração) 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 da CYP2C e/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 medicamentos conhecidos por induzir as enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19, podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia de **CLO®**.

- **Anticonvulsivantes:** indutores de CYP3A e CYP2C, por exemplo barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, podem diminuir as concentrações de clomipramina se administrados concomitante com medicamentos conhecidos por induzir as enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19, podem acelerar o metabolismo e diminuir a eficácia de **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 o medicamento seja administrado 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 a erva de São João durante o tratamento pode diminuir as concentrações plasmáticas de clomipramina.

Interações que afetam outros medicamentos

- **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.

- **Agentes antiadrenérgicos:** **CLO**[®] pode diminuir ou anular o efeito anti-hipertensivo de bloqueadores de neurônios adrenérgicos, tais como guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfametildopa. Pacientes que necessitam de comedicação 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).

- **Medicamentos simpatomiméticos:** **CLO**[®] pode potencializar os efeitos cardiovasculares de simpatomiméticos, tais como adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ex.: anestésicos locais).

- **Anticoagulantes:** alguns antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de medicamentos cumarínicos 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* ($K_i = 2,2 \text{ microM}$) 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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger a luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido de 25 mg, na cor amarelo claro, circular e biconvexo.

Comprimido revestido de 75 mg, na cor salmão, circular, biconvexo e monossectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

O método de administração oral deve ser adaptado às condições individuais de cada paciente. Os comprimidos revestidos divisíveis de liberação lenta podem ser divididos pela metade, permitindo que a dose seja adaptada individualmente, mas eles não devem ser mastigados.

CLO[®] pode ser administrado com ou sem alimento.

A clomipramina é completamente absorvida do trato gastrointestinal. Os comprimidos e os comprimidos de liberação controlada 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 comprimidos de **CLO**[®] 25 mg três vezes ao dia, ou como 1 comprimido **CLO**[®] 75 mg uma vez ao dia, produz concentrações sanguíneas do estado de equilíbrio (steady-state) entre 20 a 175 ng/mL.

Posologia

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com **CLO**[®] (vide “Advertências e precauções”).

A dose deve ser adaptada individualmente de acordo com as condições do paciente. O objetivo é atingir um efeito ótimo utilizando a menor dose, devendo a dose ser aumentada com cautela.

Após a resposta ter sido obtida, a terapia de manutenção deve ser continuada na dose ideal para evitar recaída. Pacientes com história de depressão recorrente requerem tratamento de manutenção por um longo período. A duração do tratamento de manutenção e a necessidade de tratamento adicional devem ser revistos periodicamente.

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 medicamentos que prolongam o intervalo QT ou outros agentes serotoninérgicos sejam coadministrados (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

A interrupção abrupta do tratamento com **CLO**[®] deve ser evitada por causa dos possíveis sintomas de abstinência.

Portanto, a dosagem deve ser interrompida gradualmente após o uso regular de longa duração, e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quando o tratamento com **CLO**[®] é interrompido.

Formulações de liberação imediata (comprimidos) e comprimidos de liberação lenta podem ser utilizados indistintamente em doses equivalentes.

Depressão, síndrome obsessivo-compulsiva e fobias:

Iniciar o tratamento com 50-75 mg/dia (1 comprimido de 25 mg, 2 a 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de **CLO**[®] 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 100-150 mg (4-6 comprimidos de 25 mg ou 2 comprimidos de 75 mg) 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 50-100 mg (2 a 4 comprimidos de 25 mg ou 1 comprimido de **CLO**[®] 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 de 25 mg). Se necessário, a posologia poderá ser aumentada para 150 mg (2 comprimidos de 75 mg). Recomenda-se não descontinuar o tratamento antes de decorridos 6 meses e, durante esse período, a dose de manutenção deverá ser lentamente reduzida.

Cataplexia acompanhando narcolepsia:

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).

Ejaculação precoce:

A posologia deve ser ajustada individualmente, sendo recomendado iniciar com 1 comprimido 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 administração à noite ou 2 vezes ao dia.

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 20-30 mg;
- entre 9-12 anos, 25-50 mg (1-2 comprimidos de 25 mg);
- acima de 12 anos de idade, 25-75 mg (1-3 comprimidos de 25 mg).

Posteriormente, as doses mais elevadas podem ser administradas aos pacientes que não respondem adequadamente às menores doses. Os comprimidos normalmente deverão ser administrados 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.

- Insuficiência renal

CLO[®] deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

- Insuficiência hepática

CLO[®] deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência hepática (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

CLO[®] não deve ser partido 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 em primeiro, utilizando-se o seguinte critério: muito comum (1/10), comum (1/100, < 1/10), incomum (1/1.000, < 1/100) rara (1/10.000, < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados. As reações adversas abaixo são baseadas em resultados de estudos clínicos, bem como de relatórios de pós-comercialização.

Distúrbios no sangue e sistema linfáticos

Muito rara: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia.

Distúrbios cardíacos

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

Incomum: arritmias, aumento da pressão arterial.

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

Distúrbios no ouvido e labirinto

Comum: zumbido.

Distúrbios endocrinológicos

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

Distúrbios no olho

Muito comum: alterações da acomodação visual, visão borrada.

Comum: midríase.

Muito rara: glaucoma.

Distúrbios gastrintestinais

Muito comum: náusea, boca seca, constipação.

Comum: vômito, distúrbios gastrointestinais, diarreia.

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Muito comum: fadiga.

Muito rara: edema (local ou generalizado), alopecia, hiperpirexia.

Distúrbios hepatobiliares

Muito rara: hepatite com ou sem icterícia.

Distúrbios no sistema imunológico

Muito rara: reações anafiláticas/ anafilactoides, incluindo hipotensão.

Laboratoriais

Muito comum: aumento de peso.

Comum: aumento das transaminases.

Muito rara: eletroencefalograma anormal.

Distúrbios no metabolismo e nutrição

Muito comum: aumento do apetite.

Comum: diminuição do apetite.

Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecidos conjuntivos

Comum: fraqueza muscular.

Distúrbios no sistema nervoso

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

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

Incomum: convulsões, ataxia.

Muito raro: síndrome neuroléptica maligna.

Distúrbios psíquicos

Muito comum: inquietação.

Comum: 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.

Distúrbios renais e urinários

Muito comum: distúrbios da micção.

Muito rara: retenção urinária.

Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas

Muito comum: distúrbios da libido, disfunção erétil.

Comum: galactorreia, aumento do volume das mamas.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal

Comum: bocejos.

Muito rara: alveolite alérgica (pneumonite) com ou sem eosinofilia.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

Muito comum: hiperidrose

Comum: dermatites alérgicas (erupção cutânea - rash, urticária), reação de fotossensibilidade, prurido.

Muito rara: púrpura.

Distúrbios vasculares

Comum: fogachos (ondas de calor).

Reações adversas adicionais de relatos espontâneos pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas com **CLO**[®] oral com base em relatos espontâneos 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.

Distúrbios no sistema nervoso

Frequência desconhecida: síndrome da serotonina, distúrbios extrapiramidais (incluindo acatisia e discinesia tardia).

Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecido conjuntivo

Frequência desconhecida: rabdomiólise (como uma complicação da síndrome neuroléptica maligna).

Distúrbios no sistema reprodutor e nas mamas

Frequência desconhecida: falha na ejaculação, ejaculação atrasada.

Laboratoriais

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 (65 anos de idade ou mais)

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 “Advertências e precauções – Pacientes idosos”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

Casos raros de farmacobezoar de gravidade variável, incluindo desfechos fatais, foram relatados em associação com a superdose de **CLO**[®] de liberação lenta. O farmacobezoar é radiopaco, facilitando a confirmação radiológica (raios-X ou tomografia computadorizada), mas não se pode excluir o diagnóstico. A formação de farmacobezoar pode causar a liberação lenta mas contínua da clomipramina, e sua absorção pode levar a complicações de superdose, incluindo a morte, horas após a ingestão do medicamento e do tratamento inicial com lavagem gástrica e carvão ativado.

Uma vez que a lavagem gástrica pode ser ineficaz e os níveis de fármaco sistêmico podem aumentar ainda mais, deve-se considerar a remoção física do farmacobezoar por endoscopia ou cirurgia em pacientes selecionados. Uma vez que estes casos são raros, não há dados clínicos suficientes sobre o tratamento ideal, que deve levar em conta o tamanho e a localização do farmacobezoar, os sintomas do paciente e as condições e os níveis do fármaco.

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 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.

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–

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.3569.0614

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre 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, embalado e comercializado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

Comprimido revestido de liberação prolongada de 75 mg:

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

 **0800-019 19 14**
www.ems.com.br



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/08/2018.

bula-prof-674862-SIG-v0

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/7/2013	0579118/13-9	(10457) – Similar– Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	20 e 30 comprimidos revestidos de 25 mg 10 e 20 comprimidos revestidos de liberação lenta de 75 mg
10/02/2015	0128677/15-3	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inserção da bula referente à concentração de 10mg, no bulário eletrônico, a qual havia sido incluída inicialmente em 17/7/2013, sob o expediente nº 0579118/13-9	VP/VPS	20 e 30 comprimidos revestidos de 25 mg 10 e 20 comprimidos revestidos de liberação lenta de 75 mg
09/03/2015	0207301/15-3	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alteração em: Quais os males que este medicamento pode me causar? - Advertências e Precauções - Reações Adversas Conforme alteração realizada pelo medicamento de referência.	VP/VPS	20 e 30 comprimidos revestidos de 10 e 25 mg, 10 e 20 comprimidos revestidos de liberação lenta de 75 mg

NA	NA	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Posologia e Modo de Usar	VPS	20 e 30 comprimidos revestidos de 25 mg, 10 e 20 comprimidos revestidos de liberação lenta de 75 mg
24/02/2021	0741998/21-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	10 e 20 comprimido revestido de liberação prolongada de 75 mg
			18/08/2014	0679684/14- 2	10148 - SIMILAR - Alteração De Local De Fabricação Do Medicamento De Liberação Convencional	01/02/2021	VP COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS	VP / VPS	20 e 30 comprimidos revestidos de 25 mg,
				0679681/14- 8	10206 - SIMILAR - Alteração Maior De Excipiente				
			0679712/14- 1	1980 - SIMILAR - Inclusão De Novo Acondicionamento					
01/03/2018	0161350/18- 2	11024 RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão De Local De Fabricação De Medicamento De Liberação Convencional							
27/04/2021	1611030/21-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	20 e 30 comprimidos revestidos de 25 mg,

11/06/2021	2262487/21-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	20 e 30 comprimidos revestidos de 25 mg 10 e 20 comprimido revestido de liberação prolongada de 75 mg
-	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 25 mg. Embalagem contendo 20 ou 30 unidades. Comprimido revestido de liberação prolongada de 75 mg. Embalagem contendo 10 ou 20 unidades.