



Medicamento Controlado

Composición

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **Clomax® 75 LP** contiene:
Clomipramina clorhidrato 75 mg; excipientes (*) c.s.

(*) *Excipientes: estearato de magnesio, talco, sulfato de calcio dihidrato, hidroxipropil metil celulosa, resina metacrilica, dibutylf-talato, celulosa microcristalina, dióxido de titanio, triacetina, hipromelosa, lactosa, amarillo ocaso, rojo punzó.*

Indicaciones

Clomax® 75 LP (clomipramina) pertenece al grupo de medicamentos denominados antidepresivos tricíclicos, medicamentos para tratar la depresión y los trastornos del estado de ánimo.

Adultos:

- Depresión de cualquier etiología, sintomatología y gravedad.
- Trastorno obsesivo-compulsivo.
- Fobias.
- Crisis de angustia (panic attacks).
- Síndrome de narcolepsia con crisis de cataplejía.

Población pediátrica

- Trastorno obsesivo-compulsivo.

En niños y adolescentes, no se dispone de suficiente evidencia de seguridad y eficacia de clomipramina en el tratamiento de estados depresivos de varias etiologías y sintomatologías, fobias, crisis de angustia, síndrome de narcolepsia con crisis de cataplejía. Por lo tanto, el uso de clomipramina en niños y adolescentes (0-17 años de edad) en estas indicaciones no está recomendado.

Dosis y administración

Tome su medicamento exactamente como le ha indicado su médico o farmacéutico. No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento sin hablarlo antes con su médico.

Los comprimidos de liberación prolongada (LP) no deben fraccionarse, deben ingerirse con abundante agua y sin masticar.

Clomax® 75 LP (clomipramina) debe administrarse junto con las comidas para minimizar los efectos adversos gastrointestinales.

Para el tratamiento de la depresión, trastornos del estado de ánimo, trastornos obsesivo-compulsivos y fobias, la dosis diaria recomendada es entre 100 mg y 150 mg.

Para crisis de angustia y agorafobia, el tratamiento se inicia con 10 mg diarios, y tras pocos días la dosis se incrementa lentamente hasta 100 mg.

Para el síndrome de narcolepsia, la dosis diaria recomendada es entre 25 y 75 mg.

El tratamiento con **Clomax® 75 LP** (clomipramina) debe realizarse bajo la dirección de su médico. No tomar más dosis, ni con mayor frecuencia, ni durante más tiempo de lo que el médico prescriba.

Uso en ancianos (65 años o mayores)

Los pacientes de edad avanzada normalmente necesitan dosis más bajas que el resto de los pacientes adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos adversos. Su médico le dará información especial acerca de las precauciones, dosis y seguimiento necesarios. En pacientes mayores de 50 años, se ha observado un incremento de fracturas óseas.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de **Clomax® 75 LP** (clomipramina) en niños ni en adolescentes si no está específicamente prescrito por un médico. Su médico le dará información especial acerca de las precauciones, dosis y seguimiento necesarios.

Contraindicaciones

Clomax® 75 LP (clomipramina) está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes, o sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos del grupo de las benzodiazepinas (clomipramina, desipramina, imipramina, nortipilina, trimipramina). No debe utilizarse en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o durante los 14 días siguientes a su discontinuación. Está contraindicado el tratamiento con un inhibidor de la MAO-A selectivo, reversible, como moclobemida. No debe administrarse a pacientes en período de recuperación de un infarto agudo de miocardio o con arritmia severa.

Está contraindicado comenzar el tratamiento con **Clomax® 75 LP** (clomipramina), en un paciente que esté siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso, porque existe un riesgo incrementado de aparición de Síndrome Serotoninérgico.

El uso de **Clomax® 75 LP** (clomipramina) está contraindicado en pacientes con síndrome del QT largo congénito.

Precauciones y advertencias

Al igual que los fármacos de su clase terapéutica, **Clomax® 75 LP** (clomipramina) puede aumentar el riesgo de ideación suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes tratados por diversos trastornos mentales. Si bien el riesgo suicida es inherente a estos trastornos, los pacientes deberán ser supervisados estrechamente al inicio del tratamiento y ante los ajustes de posología, ya sea incrementos o disminuciones de dosis, evaluando cualquier cambio en la ideación o comportamiento. La prescripción deberá ser por la menor cantidad posible de comprimidos para reducir el riesgo de sobredosis.

Clomax® 75 LP (clomipramina) deberá administrarse con precaución a pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente a aquellos con insuficiencia cardiovascular, trastornos de la conducción, (p.ej. bloqueo auriculoventricular grados I a III), o arritmias. Se recomienda monitorización de la función cardíaca y el ECG en tales pacientes.

Especialmente a dosis superiores a las terapéuticas o a concentraciones plasmáticas de clomipramina superiores a las terapéuticas, puede existir un riesgo de prolongación del QTc y

de torsades de pointes, como sucede cuando se administran concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs, tales como fluoxetina y paroxetina) o inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación noradrenérgica (ISRSNas, tales como imipramina y amitriptilina). Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de fármacos que puedan provocar una acumulación de clomipramina. De igual forma, debe evitarse la administración concomitante de fármacos que puedan prolongar el intervalo QTc. Se ha observado que la hipocaliemia es un factor de riesgo de prolongación del QTc y de torsades de pointes. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con clomipramina, deberá tratarse la hipocaliemia.

Antes de iniciar el tratamiento con clomipramina es recomendable controlar la tensión arterial, pues es posible que los pacientes con hipotensión postural o labilidad circulatoria puedan experimentar un descenso de la tensión arterial.

Debido al riesgo de aparición de toxicidad serotoninérgica, se aconseja ceñirse a las dosis recomendadas. Es posible que se origine un síndrome serotoninérgico, con síntomas como hiperpirexia, mioclono, agitación, convulsiones, delirio y coma, al administrar la clomipramina conjuntamente con fármacos serotoninérgicos, como por ejemplo ISRSs, ISRSNas, antidepresivos tricíclicos o litio. Se aconseja un período de lavado de 2 o 3 semanas antes y después del tratamiento con fluoxetina.

Clomax® 75 LP (clomipramina) debe administrarse con precaución en pacientes con epilepsia o factores predisponentes (daño cerebral, alcoholismo, uso concomitante de otras drogas que disminuyen el umbral convulsivo). El riesgo de convulsiones también existe en pacientes sin historia de epilepsia y parece ser que la ocurrencia de convulsiones es dosis dependiente. Por lo tanto, no debe excederse la dosis diaria total recomendada de clomipramina.

Debido a sus propiedades anticolinérgicas, clomipramina deberá administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de presión intraocular elevada, glaucoma de ángulo cerrado, o retención urinaria, (p.ej. enfermedades de la próstata). La disminución del lagrimeo y la acumulación de secreciones mucosas debido a las propiedades anticolinérgicas de la clomipramina puede causar lesión en el epitelio corneal en pacientes portadores de lentes de contacto.

Se debe tener precaución al administrar clomipramina a pacientes con enfermedad hepática grave y tumores de la médula suprarrenal (p.ej. feocromocitoma, neuroblastoma), en los cuales podría provocar una crisis hipertensiva.

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

También se debe utilizar con precaución en enfermos con hipertiroidismo o en el caso de tratamiento simultáneo con preparados tiroideos, debido a la posibilidad de toxicidad cardíaca.

Se debe tener cuidado en pacientes con estreñimiento crónico. La clomipramina puede causar íleo paralítico, particularmente en ancianos y en los pacientes confinados en cama.

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

Se ha observado un incremento de caries dental durante el tratamiento prolongado con este tipo de medicamentos. Por lo tanto, se recomienda efectuar controles dentales con regularidad durante el tratamiento prolongado.

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

Aunque sólo en casos aislados se han informado cambios en el recuento leucocitario con clomipramina, se realizarán controles hemáticos periódicos en presencia de síntomas como fiebre y dolor de garganta, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y durante periodos prolongados.

Antes de administrar anestesia general o local, se deberá advertir al anestesista que el paciente ha estado recibiendo clomipramina.

Abandono del tratamiento

Debe evitarse una interrupción repentina de la medicación debido a posibles reacciones adversas. Si se decide interrumpir el tratamiento, se debe disminuir la medicación gradualmente, tan rápido como se pueda, pero sabiendo que una interrupción brusca puede estar asociada a ciertos síntomas.

Conducción y uso de máquinas

Como con todo fármaco psicoactivo, la clomipramina puede afectar la capacidad de atención y concentración, por lo cual se deberá evitar la conducción de vehículos y el uso de maquinaria peligrosa, así como el consumo de alcohol y otros depresores del SNC.

Muchos pacientes con trastornos de angustia experimentan una intensificación de los síntomas de ansiedad al principio del tratamiento con clomipramina. Esta intensificación puede desencadenar un episodio psicótico agudo en pacientes con esquizofrenia latente o activar un episodio maniaco en pacientes con trastorno bipolar.

Otros efectos psiquiátricos

Muchos pacientes con trastornos de angustia experimentan una intensificación de los síntomas de ansiedad al principio del tratamiento con clomipramina. Este aumento paradójico inicial de la ansiedad es más pronunciado durante los primeros días de la medicación y generalmente suele remitir en el plazo de dos semanas.

Se ha observado ocasionalmente una activación de la psicosis en pacientes con esquizofrenia que reciben antidepresivos tricíclicos.

También se han informado episodios de hipomanía o manía durante una fase depresiva en pacientes con trastornos afectivos cíclicos que reciben tratamiento con un antidepresivo tricíclico. En tales casos tal vez sea necesario reducir la dosis de clomipramina o retirarla y administrar un agente antipsicótico. Después de la remisión de estos episodios, si es necesario puede reanudarse el tratamiento con dosis bajas de clomipramina.

En pacientes predispuestos, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis (delirios) inducida por fármacos, particularmente de noche. Éstas desaparecen a los pocos días de suspender el medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Clomax® 75 LP (clomipramina) sólo debe ser administrado a mujeres embarazadas si, a juicio del médico, el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto. Su médico le informará de los beneficios y de los posibles riesgos que conlleva el tratamiento durante el embarazo.

Se ha informado de casos en recién nacidos cuyas madres habían estado tomando antidepresivos tricíclicos hasta antes del parto, que mostraron síntomas de abstinencia, tales como disnea, letargo, cólico, irritabilidad, hipotensión o hipertensión, temblor/espasmos/convulsiones, durante las primeras horas o días. Para evitar tales síntomas, clomipramina debería retirarse gradualmente, si es posible al menos 7 semanas antes de la fecha calculada para el parto.

Debido a que el principio activo de **Clomax® 75 LP** (clomipramina) pasa a leche materna, se recomienda suprimir la lactancia materna durante el tratamiento con **Clomax® 75 LP**.

No se han detectado efectos en la función reproductora.

Uso pediátrico

No se recomienda el uso de Clomipramina en niños y adolescentes si no está específicamente prescrito por un médico. Su médico le dará información especial acerca de las precauciones, dosis y seguimiento necesarios. Generalmente los niños y adolescentes muestran una respuesta más intensa a clomipramina que otros pacientes de grupos de edad intermedia.

Interacciones

Agentes anticolinérgicos: La clomipramina puede potenciar el efecto de fármacos con propiedades anticolinérgicas (fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, antihistamínicos, atropina, biperideno) a nivel ocular, sistema nervioso central, intestino y vejiga.

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs): El síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando la clomipramina se administra concomitantemente con medicación serotoninérgica, por ejemplo, ISRSs, inhibidores antidepresivos tricíclicos o litio. Se aconseja un periodo de lavado de dos o tres semanas antes y después del tratamiento con fluoxetina.

Bloqueantes adrenérgicos: La clomipramina puede disminuir o anular los efectos antihipertensivos de la guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina y alfametildopa. En aquellos pacientes que requieren comedicación para la hipertensión, deberá recurrirse a medicamentos con un mecanismo de acción diferente (p.ej. vasodilatadores, o beta-bloqueantes).

Depresores del SNC: La clomipramina puede potenciar el efecto del alcohol y otras sustancias depresoras centrales (p.ej. barbitúricos, benzodiazepinas, o anestésicos generales).

Diuréticos: Los diuréticos pueden causar hipocaliemia, que, a su vez, aumenta el riesgo de prolongación de QTc y de torsade de pointes. La hipocaliemia, por lo tanto, deberá tratarse antes de iniciar el tratamiento con clomipramina.

Fármacos simpaticomiméticos: La clomipramina puede potenciar el efecto cardiovascular de la adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, y fenilefrina (p.ej. anestésicos locales).

Inhibidores de la MAO: No administrar clomipramina por lo menos durante dos semanas tras haber interrumpido el tratamiento con inhibidores de la MAO (existe el riesgo de la aparición de síntomas graves como la crisis hipertensiva, hiperpirexia y aquellos relacionados con el síndrome serotoninérgico). Se tomarán las mismas precauciones al administrar un inhibidor de la MAO tras la terapéutica previa con clomipramina. En ambos casos, el tratamiento con clomipramina o un inhibidor de la MAO deberá iniciarse con dosis reducidas, aumentando gradualmente la dosis y monitorizando sus efectos.

Preparados tiroideos: La clomipramina se deben utilizar con precaución en enfermos con hipertiroidismo o en el caso de tratamiento simultáneo con preparados tiroideos, debido a la posibilidad de toxicidad cardíaca.

Clomipramina se elimina predominantemente a través del metabolismo. Algunas enzimas del citocromo P450s están implicadas, principalmente el CYP3A4, CYP2C19, y CYP1A2. La eliminación de los compuestos activos generados es por hidroxilación y ésta se cataliza mediante el CYP2D6.

Buprenorfina/opioides: los antidepresivos tricíclicos deben usarse con precaución en caso de tratamiento concomitante con buprenorfina/opioides, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal.

Interacciones que aumentan la concentración plasmática de clomipramina:

La administración concomitante de inhibidores del CYP2D6 puede conllevar un aumento de las concentraciones plasmáticas de clomipramina y de su metabolito activo. Se espera que la administración concomitante de inhibidores del CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 incremente las concentraciones de clomipramina y disminuya la formación del metabolito activo sin afectar necesariamente la farmacología total.

Inhibidores de la MAO: ejemplo moclobemida

Antiarrítmicos: p.ej. quinidina y propafenona

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs): ejemplo fluoxetina, paroxetina, o sertralina y fluvoxamina.

Antipsicóticos: La comedicación con neurolepticos (p.ej. fenotiazinas) puede resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de la clomipramina, una disminución del umbral convulsivo, y convulsiones. La combinación con tioridazina puede producir arritmias cardíacas graves.

Cimetidina

Anticonceptivos orales: Se recomienda un control de la respuesta terapéutica de la clomipramina en pautas de dosis altas de estrógenos (50 microgramos diarios). Asimismo, podrían ser necesarios ajustes de dosis.

Metilfenidato

Anticoagulantes: La clomipramina puede potenciar el efecto anticoagulante de los fármacos cumarínicos como la warfarina, y ésto puede ser debido a la inhibición de su metabolismo (CYP2C9). Se aconseja una cuidadosa monitorización de la protrombina plasmática.

Terbinafina: será recomendable un ajuste de la dosis de clomipramina cuando se administre conjuntamente con terbinafina oral.

Valproato

Pomelo y zumos de pomelo o arándanos: La administración concomitante de clomipramina con pomelo o zumo de pomelo o arándanos puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de clomipramina.

Interacciones que disminuyen la concentración plasmática de clomipramina:

La administración concomitante de fármacos que son inductores de los enzimas del citocromo P450, particularmente de CYP3A4, CYP2C19 y/o CYP1A2, pueden aumentar el metabolismo de clomipramina, así como reducir su eficacia.

Rifampicina

Anticonvulsivantes: Como los barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína

Fumadores: Los inductores conocidos de CYP1A2 (p.ej. nicotina/componentes del humo del tabaco) disminuye las concentraciones plasmáticas de la clomipramina.

Colestipol y colestiramina: Se recomienda la administración de clomipramida al menos 2 horas antes o 4-6 horas después de la administración de estas resinas.

Hierba de San Juan

La clomipramina es también un inhibidor in vitro e in vivo de la actividad del CYP2D6 y por lo tanto, es posible que en metabolizadores extensivos aumenten las concentraciones de los compuestos co-administrados cuyo aclaramiento sea principalmente mediante el CYP2D6.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son generalmente leves y pasajeras, y suelen desaparecer con la continuación del tratamiento o con una reducción de la dosis. Si ocurren reacciones psiquiátricas o neurológicas graves, se deberá suspender el tratamiento con clomipramina.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): inquietud mareos, temblor, dolor de cabeza, mioclonos, somnolencia, trastornos de la micción, náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, aumento del apetito, hiperhidrosis, fatiga trastornos de la libido, disfunción eréctil, trastornos de la acomodación visual, visión borrosa. aumento de peso.

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): confusión, desorientación, alucinaciones (particularmente en los pacientes geriátricos y con enfermedad de Parkinson), ansiedad, agitación, trastornos del sueño, manía, hipomanía, agresividad, despersonalización, agravamiento de la depresión, insomnio, pesadillas, delirios, trastornos del lenguaje, parestesias, hipertonía muscular, trastornos del gusto, pérdida de memoria, pérdida de concentración, debilidad muscular, sofocos, taquicardia

sinusal, palpitaciones, hipotensión postural, cambios en el ECG clínicamente irrelevantes (p.ej. cambios en ST y T) en pacientes con estado cardíaco normal, vómitos, trastornos abdominales, diarrea, anorexia, reacciones alérgicas cutáneas (rash cutáneo, urticaria), fotosensibilidad, prurito, galactorrea, aumento del tamaño de los senos, bostezos, tinnitus, midriasis, elevación de las transaminasas.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): activación de síntomas psicóticos, convulsiones, ataxia arritmias, aumento de la tensión arterial.

Muy raras ($< 1/10.000$): síndrome neuroléptico maligno, retención urinaria, trastornos de la conducción (p.ej. ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo QT, cambios en PQ, bloqueo de rama, torsades de pointes, especialmente en pacientes con hipocaliemia). hepatitis con o sin ictericia, púrpura, edema (local o generalizado), alopecia, hiperpirexia SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética), reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides incluyendo hipotensión, alveolitis alérgica (neumonitis) con o sin eosinofilia, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, glaucoma, cambios del electroencefalograma.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): síndrome serotoninérgico, síntomas extrapiramidales (incluyendo acatisia y discinesia tardía), rabdomiolisis (como complicación del síndrome neuroléptico maligno), aumento de prolactina en sangre.

Los siguientes síntomas han ocurrido habitualmente tras una retirada súbita o reducción de la dosis: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, dolor de cabeza, nerviosismo, y ansiedad.

Sobredosis

En caso de sobredosis por comuníquese a un médico o vaya inmediatamente al servicio de urgencias del centro hospitalario más cercano. Los síntomas de sobredosis suelen aparecer a las pocas horas y son: somnolencia, poca concentración, pulso lento o rápido o irregular, inquietud y agitación, pérdida de coordinación muscular y rigidez muscular, dificultad respiratoria, convulsiones, vómitos y fiebre.

Presentaciones

Clomax® 75 LP (clomipramina) – Estuches conteniendo 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 75 mg de clomipramina clorhidrato.

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura ambiente (15°C - 30°C).

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.) Tel.: 1722



Elaborado por:

EUROFARMA URUGUAY S.A.
Democracia 2132
Tel.: 2401 5454 - Fax.: 2402 0808
Montevideo – Uruguay
www.eurofarma.com.uy