

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
AUSENTRON			
Fecha: Abril/97	Página: 1	Producto N° MF283	Versión : 4

MONOGRAFIA FARMACOLOGICA

1.- Denominación:

Nombre : **Ausentron**

Principio Activo : Clomipramina Clorhidrato

Forma Farmacéutica • Comprimidos recubiertos
• Comprimidos recubiertos divisibles de acción prolongada

2.- Composición:

Ausentron 25 mg comprimidos recubiertos.

Cada comprimido recubierto contiene:

Clomipramina Clorhidrato 25 mg
Excipientes c.s.

Ausentron 75 mg comprimidos recubiertos divisibles de acción prolongada.

Cada comprimido recubierto divisible contiene:

Clomipramina Clorhidrato 75 mg
Excipientes c.s.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
AUSENTRON			
Fecha: Abril/97	Página: 2	Producto N° MF283	Versión : 4

3.- Fórmulas:

Clomipramina Clorhidrato

Fórmula Estructural :

Fórmula Global : C₁₉ H₂₄ Cl₂ N₂

P.M. : 351,3

4.- Categoría : Antidepresivo.

5.- Indicaciones:

Clomipramina es un antidepresivo tricíclico con acción y uso similar a la amitriptilina.

Se indica en estados depresivos de diversa etiología y sintomatología.

- Depresiones endógenas, depresiones que cursan con ansiedad.
- Neurosis reactivas.
- Es muy útil en cuadros marcados de fobias u obsesión (neurosis obsesivo-compulsivas).
- Esquizofrenia con depresión (tratamiento coadyuvante con neurolépticos).
- Enuresis nocturna, eyaculación precoz.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
AUSENTRON			
Fecha: Abril/97	Página: 3	Producto N° MF283	Versión : 4

6.- Posología:

Dosis usual para adultos: Se inicia el tratamiento con comprimidos de 25 mg tres veces al día, o un comprimido divisible de 75 mg de acción prolongada una vez al día. Según necesidad y tolerancia después de una semana se puede aumentar la dosis hasta cuatro a seis comprimidos por día de 25 mg o 2 comprimidos de Ausentron de 75 mg de acción prolongada.

En casos graves la dosis se puede aumentar aún más, hasta 250 mg diarios (en pacientes hospitalizados se administran hasta 300 mg al día). Iniciada una marcada mejoría del paciente se debe buscar una dosis de mantención que puede ser de 3 ó 4 comprimidos de 25 mg o un comprimido de 75 mg de acción prolongada por día. Para minimizar la sedación en el día se recomienda administrar el comprimido de acción prolongada en la noche.

En pacientes con trastornos obsesivos o fobias se requieren dosis altas y se prefieren comprimidos de 75 mg de acción prolongada.

7.- Farmacología:

Clomipramina es un antidepresivo tricíclico con ligera acción ansiolítica y moderados efectos anticolinérgicos.

El mecanismo de acción antidepresivo de los antidepresivos tricíclicos está poco claro, pero esta droga ha mostrado bloqueos en grado variable en la recaptación de algunos neurotransmisores (serotonina y norepinefrina) en la membrana neuronal presináptica. El efecto de norepinefrina y serotonina pueden ser potenciados.

Investigaciones recientes con antidepresivos muestran una desensibilización de los receptores de la serotonina y de los alfa o beta adrenérgicos.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
AUSENTRON			
Fecha: Abril/97	Página: 4	Producto N° MF283	Versión : 4

Se piensa que la acción antidepresiva se correlaciona mejor con los cambios en las características de los receptores producidos por la administración crónica de los antidepresivos tricíclicos lo cual también puede explicar el retraso de 2 a 4 semanas en la respuesta terapéutica.

También tiene efecto antimuscarínico periférico y central debido a su alta afinidad a los receptores muscarínicos.

Sus efectos sedantes se deben a su gran afinidad por los receptores H1 de la histamina.

La actividad antidepresiva de Clomipramina puede estar relacionada con alguno de estos efectos, sin embargo, los efectos sobre norepinefrina y serotonina son considerados generalmente como los más importantes.

8.- Farmacocinética:

Clomipramina se absorbe totalmente desde el tracto gastrointestinal. El metabolismo es hepático y con efecto de primer paso. Es extensamente metabolizada a desmetilclomipramina y corresponde a su metabolito activo.

Las vías de metabolización de Clomipramina incluyen hidroxilación y n-oxidación. Clomipramina se excreta principalmente en la orina en su forma metabolizada.

Clomipramina se une ampliamente a proteínas del plasma y de los tejidos (96%).

Su vida media fluctúa entre 12 a 36 horas.

Clomipramina y su metabolito activo son extensamente distribuidos en el cuerpo.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
AUSENTRON			
Fecha: Abril/97	Página: 5	Producto N° MF283	Versión : 4

9.- **Información para su prescripción:**

Precauciones:

Usar con precaución en pacientes con problemas cardiovasculares, en pacientes con hipertiroidismo, daño hepático, daño renal, glaucoma, retención urinaria, hipertrofia prostática, constipación y en pacientes con antecedentes de epilepsia.

Usar con precaución cuando se requiere estados de alerta como la conducción de vehículos, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se administra en pacientes con tendencias suicidas se debe supervisar cuidadosamente al enfermo durante el tratamiento.

Contraindicaciones:

- Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la Clomipramina o a otro antidepresivo tricíclico.
- No se puede administrar Clomipramina concomitantemente con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Si se necesita usar después de un tratamiento con inhibidores de la MAO se debe administrar sólo 14 días después de finalizar el tratamiento.
- Clomipramina está contraindicada durante la fase aguda de recuperación tras un infarto al miocardio.

Interacciones con otros fármacos:

- Clomipramina interactúa con inhibidores de la MAO, por lo tanto no se pueden administrar simultáneamente.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
AUSENTRON			
Fecha: Abril/97	Página: 6	Producto N° MF283	Versión : 4

- Clomipramina puede reducir la tolerancia al alcohol.
- Al administrar Ausentron con drogas anticolinérgicas o simpaticomiméticas se debe ajustar muy bien la dosificación.
- Antidepresivos tricíclicos administrados concomitantemente con guanetidina, clonidina o drogas similares, han disminuido el efecto hipotensor de estos fármacos. Este mismo efecto podría preverse con Clomipramina por su similitud a los otros antidepresivos tricíclicos.
- Al administrar concomitantemente con haloperidol se han reportado aumentos de la concentración plasmática de Clomipramina.
- Se han reportado aumentos de concentración plasmática de antidepresivos tricíclicos al ser administrados concomitantemente con drogas que son inhibidoras del sistema enzimático hepático (ej.: cimetidina, fluoxetina).
- También se han reportado disminuciones en concentración plasmática de los antidepresivos tricíclicos al administrarlos junto con inductores del sistema enzimático hepático (ej.: barbitúricos, fenitoina).
- La administración de Clomipramina puede aumentar los niveles plasmáticos de fenobarbital.
- Clomipramina se une ampliamente a proteínas y al ser administrada concomitantemente con drogas como digoxina y warfarina que también se unen en alta proporción a proteínas, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estas drogas y sus potenciales efectos adversos.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
AUSENTRON			
Fecha: Abril/97	Página: 7	Producto N° MF283	Versión : 4

Uso en Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Clomipramina atraviesa la placenta y su seguridad no ha sido establecida. Limitar su uso a aquellos casos donde el psiquiatra lo considere indispensable.

Lactancia:

Se excreta en la leche materna. Debido a sus potenciales efectos adversos se recomienda discontinuar la lactancia.

10.- Reacciones Adversas:

Los principales efectos adversos son producidos por la acción anticolinérgica de la Clomipramina.

Los efectos adversos son: sudor, sequedad de la boca, temblor, vértigo, retención urinaria, visión borrosa, palpitaciones, hipotensión arterial, aumento de peso. Algunos de estos efectos pueden desaparecer espontáneamente a los pocos días de tratamiento o al reducir la posología.

Otros Efectos:

Taquicardia, disminución de la libido, irregularidades menstruales, aumento de la secreción de prolactina.

En algunos casos y generalmente al administrar dosis altas, se pueden manifestar trastornos de la conducción de estímulos, arritmias, insomnio, confusión y accesos convulsivos.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
AUSENTRON			
Fecha: Abril/97	Página: 8	Producto N° MF283	Versión : 4

Reacciones poco frecuentes:

Eosinofilia, depresión ósea, trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis.

Se han reportado casos de reacciones alérgicas en la piel.

11.- Información Toxicológica:

Rango de toxicidad: La ingestión de 10 a 20 mg/Kg de la mayoría de los antidepresivos constituye una exposición moderada a seria donde puede esperarse un coma y síntomas cardiovasculares.

Síntomas en caso de sobredosis: Los síntomas de una sobredosis aguda son generalmente: confusión, somnolencia severa, depresión respiratoria, latidos cardíacos lentos e irregulares, fiebre, alucinaciones, crisis convulsiva, cansancio, vómitos, hipotensión, rigidez muscular y movimientos coreiformes.

Tratamiento en caso de sobredosis: Se recomienda hospitalizar inmediatamente al paciente en un centro especializado, no existe antídoto específico, por lo que el tratamiento es sintomático:

- Vaciar el estómago mediante lavado gástrico.
- Administrar carbón activado ya que así puede disminuir la absorción de Clomipramina.
- Mantener la temperatura corporal.
- Controlar la función cardiovascular realizando electrocardiogramas.
- Deben tomarse las medidas habituales para tratar shock circulatorio y la acidosis metabólica.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
AUSENTRON			
Fecha: Abril/97	Página: 9	Producto N° MF283	Versión : 4

- Controlar arritmias cardíacas con lidocaína o mediante alcalinización de la sangre con bicarbonato sódico intravenoso hasta un pH 7,4 a 7,5. Se debe controlar con ECG (electrocardiograma).
- Administrar anticonvulsivos como diazepam, fenitoína o un anestésico por inhalación para controlar las convulsiones.
- Por su alta unión a proteínas y fijación a tejidos no ha dado resultado la diálisis en intoxicación con antidepresivos tricíclicos.

12.- **Bibliografía:**

- **DICTIONNAIRE VIDAL**, 1990.
- **MARTINDALE**, The Extra Pharmacopoeia 29th Edition, 1989
- **MERCK INDEX**, Eleventh Edition, 1989.
- **DRUG INFORMATION** 93
- **PDR 47^a** Edición. Physicians'Desk Reference, 1993.
- **USP DI**, Información de Medicamentos, 1989.
- **CATALOGO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS**, 1990.
- **MICROMEDEX INC.** 1974 - 1994. Poisindex.

CPL/AMG/mob