

## Fachinformation

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Clomipramin-neuraxpharm 75 mg retard  
Retardtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Clomipraminhydrochlorid

1 Retardtablette enthält 75 mg Clomipraminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

Rosafarben, länglich, mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

- Depressive Erkrankungen
- Zwangsstörungen, Phobien und Panikstörungen
- Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes
- Bei Schlaflähmung
- Bei plötzlichem Verlust der Muskelspannung (Kataplexie)
- Halluzinationen bei zwanghaften Schlafanfällen während des Tages (hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie)

Clomipramin-neuraxpharm wird angewendet bei Erwachsenen.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Vor Beginn der Anwendung von Clomipramin-neuraxpharm muss eine bestehende Hypokaliämie behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Dosierung und Dauer der Anwendung müssen der individuellen Reaktionslage, dem Anwendungsgebiet und der Schwere der Erkrankung angepasst werden.

Zu Beginn ist die Dosis schrittweise solange innerhalb des zugelassenen Dosisbereiches zu steigern, bis der Patient auf die Behandlung anspricht, danach ist durch langsame Dosisreduktion die Erhaltungsdosis festzulegen. Hierbei gilt, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich gehalten werden sollte, dass auf der anderen Seite aber bei einem Nichtansprechen der zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte. Zu Behandlungsende muss die Dosis schrittweise verringert werden.

Zur Vorbeugung gegen ein mögliches Serotonin-Syndrom wird zur Einhaltung der empfohlenen Dosen von Clomipramin-neuraxpharm geraten. Jede Dosiserhöhung sollte nur mit besonderer Vorsicht vorgenommen werden, wenn gleichzeitig andere direkte oder indirekte Serotonin-Agonisten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

### *Dosierung*

#### Depressionen, Zwangsstörungen, Phobien und Panikstörungen:

Zu Beginn der Behandlung einmal täglich, vorzugsweise abends, 1 Retardtablette Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 75 mg Clomipraminhydrochlorid). Ist eine niedrigere Dosierung angezeigt, kann die Behandlung mit ½ Retardtablette Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 37,5 mg Clomipraminhydrochlorid) täglich durchgeführt werden. In schweren Fällen kann die Dosis innerhalb einer Woche in Abhängigkeit von der Verträglichkeit auf 2 Retardtabletten Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 150 mg Clomipraminhydrochlorid) täglich gesteigert werden. Eine Steigerung der Dosis auf bis zu 3 Retardtabletten Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 225 mg Clomipraminhydrochlorid) ist unter klinischen Bedingungen möglich.

Nach deutlicher Besserung sollte die Behandlung über mehrere Wochen bis Monate mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 Retardtablette Clomipramin-neuraxpharm weitergeführt werden. Das Ende der depressiven Phase ist durch vorsichtige Dosisreduktion zu ermitteln. Hierfür können ½ Retardtablette Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 37,5 mg Clomipraminhydrochlorid) oder niedriger dosierte Darreichungsformen verwendet werden.

#### Narkoleptisches Syndrom:

Einmal täglich 1 Retardtablette Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 75 mg Clomipraminhydrochlorid) vorzugsweise abends. Ist eine niedrigere Dosierung angezeigt, können ½ Retardtablette Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 37,5 mg Clomipraminhydrochlorid) oder eine niedriger dosierte Darreichungsform eingesetzt werden.

#### Chronische Schmerzzustände:

Einmal täglich 1 Retardtablette Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 75 mg Clomipraminhydrochlorid) vorzugsweise abends. Ist eine niedrigere Dosierung angezeigt, können ½ Retardtablette Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 37,5 mg Clomipraminhydrochlorid) oder eine niedriger dosierte Darreichungsform eingesetzt werden. In schweren Fällen kann die Dosis innerhalb einer Woche in Abhängigkeit von der Verträglichkeit auf 2 Retardtabletten Clomipramin-neuraxpharm (entsprechend 150 mg Clomipraminhydrochlorid) täglich gesteigert werden. Die Dosierung muss individuell unter Berücksichtigung einer eventuellen Kombination mit Analgetika angepasst werden. Die Retardtabletten können halbiert werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Clomipramin behandelt werden, da Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht nachgewiesen werden konnten (siehe Abschnitt 4.4).

### *Art der Anwendung*

Die Einnahme erfolgt vor oder nach den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

### *Hinweise*

Die einleitende Behandlung ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Behandlung durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen. Ein plötzliches Absetzen einer längerfristigen, hochdosierten Therapie mit Clomipramin-neuraxpharm sollte vermieden werden, da mit Absetzsymptomen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen zu rechnen ist.

Während die beruhigende Wirkung meist unmittelbar in den ersten Tagen einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel nach 1 - 3 Wochen zu erwarten. Über die Dauer der Behandlung muss der Arzt individuell entscheiden. Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zum Nachlassen der Krankheitserscheinungen beträgt im Allgemeinen mindestens 4 - 6 Wochen.

Bei endogenen Depressionen soll nach Rückbildung der depressiven Symptomatik die Behandlung eventuell mit einer verringerten (ambulanten) Dosis für 4 - 6 Monate weitergeführt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Clomipramin-neuraxpharm darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere trizyklische Antidepressiva oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- akuten Intoxikationen mit zentraldämpfenden Pharmaka wie Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka oder mit Alkohol.
- akutem Harnverhalten.
- akuten Delirien.
- unbehandeltem Engwinkelglaukom.
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung.
- Pylorusstenose.
- paralytischem Ileus.
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
- akutem Stadium eines Myokardinfarktes.
- angeborenem QT-Syndrom mit verlängertem QT-Intervall.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### *Warnhinweise*

Clomipramin kann die Krampfschwelle erniedrigen. Daher darf Clomipramin-neuraxpharm nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie oder anderen prädisponierenden Faktoren, wie z. B. Hirnschäden unterschiedlicher Ätiologie, gleichzeitiger Anwendung von Neuroleptika, nach Alkoholzug oder Absetzen von Arzneimitteln mit antikonvulsiven Eigenschaften (z. B. Benzodiazepine) angewendet werden. Es ist möglich, dass das Auftreten von Krampfanfällen dosisabhängig ist. Daher darf die empfohlene tägliche Gesamtdosis von Clomipramin-neuraxpharm nicht überschritten werden.

Clomipramin-neuraxpharm darf nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorschädigungen des Herzens, insbesondere bei Erregungsleitungsstörungen, angewendet werden: Patienten mit vorbestehendem AV-Block I. Grades oder anderen Erregungsleitungsstörungen, vor allem Linksschenkelblock, sollten nur unter engmaschiger EKG-Kontrolle, Patienten mit vorbestehenden höhergradigen AV-Blockierungen oder diffusen supraventrikulären oder ventrikulären Erregungsleitungsstörungen nur in Ausnahmefällen mit Clomipramin behandelt werden.

Es besteht das Risiko einer QTc-Verlängerung und von Torsades des Pointes, insbesondere bei Dosen, die über der therapeutischen Dosis liegen, oder bei erhöhten Plasmakonzentrationen von Clomipramin, wie sie bei gleichzeitiger Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRI) auftreten. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Kumulation von Clomipramin im Plasma verursachen können, vermieden werden. Ebenso sollten keine Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Es ist nachgewiesen, dass Hypokaliämie einen Risikofaktor für QTc-Verlängerungen und Torsades de Pointes darstellt. Daher muss eine bestehende Hypokaliämie vor Beginn der Anwendung von Clomipramin-neuraxpharm behandelt werden und Clomipramin-neuraxpharm sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Gabe von SSRIs, SNRIs oder Diuretika (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Wegen seiner anticholinergen Eigenschaften sollte Clomipramin-neuraxpharm nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck, Engwinkelglaukom oder Harnverhalt (z. B. bei Prostataerkrankungen) in der Anamnese.

Clomipramin-neuraxpharm darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung.

### *Serotoninsyndrom*

Die gleichzeitige Anwendung von Clomipramin mit Buprenorphin kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Wegen des Risikos eines Serotonin-Syndroms ist es ratsam, sich an die empfohlenen Dosierungen zu halten und Dosissteigerungen mit besonderer Vorsicht vorzunehmen, wenn gleichzeitig andere Serotonin-agonistisch wirkende Arzneimittel angewendet werden. Ein Serotonin-Syndrom mit Symptomen wie Hyperpyrexie, Muskelkrämpfe, Agitiertheit, Krampfanfälle, Delirium und Koma kann möglicherweise auftreten, wenn Clomipramin-neuraxpharm gleichzeitig mit Serotonin-agonistischen Arzneimitteln wie SSRIs, SNRIs, trizyklischen Antidepressiva oder Lithium gegeben wird. Für Fluoxetin wird eine Auswaschphase von zwei bis drei Wochen vor und nach der Behandlung mit Fluoxetin empfohlen.

Vorsicht ist geboten, wenn trizyklische Antidepressiva bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen und Tumoren des Nebennierenmarks (z. B. Phäochromozytom, Neuroblastom) angewendet werden, da hypertensive Krisen ausgelöst werden können.

Bei vielen Patienten mit Angststörungen treten zu Beginn der Behandlung mit Clomipramin verstärkte Angstzustände auf (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“). Diese initiale paradoxe Verstärkung der Angstzustände ist besonders ausgeprägt während der ersten Tage der Behandlung und klingt im Allgemeinen innerhalb von zwei Wochen ab.

Gelegentlich wurde die Auslösung einer Psychose bei schizophrenen Patienten, die trizyklische Antidepressiva erhielten, beobachtet. Clomipramin ist in diesem Fall sofort abzusetzen.

Bei Patienten mit manisch-depressiven Erkrankungen kann es bei Behandlung in der depressiven Phase zu hypomanischen und manischen Episoden kommen. Clomipramin ist in diesem Fall sofort abzusetzen.

### *Suizid / Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung*

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Clomipramin-neuraxpharm verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25

Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

### *Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren*

Clomipramin-neuraxpharm sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen. Studien mit anderen Antidepressiva (SSRI, SNRI) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten, Selbstschädigung und feindseligem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Diese Risiken können für Clomipramin nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist Clomipramin in allen Altersgruppen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor (siehe auch Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

### *Vorsichtsmaßnahmen*

Zur Erkennung der Risikolage ist vor der Behandlung der Blutdruck zu messen. Bei Patienten mit Hypotonie, orthostatischer Dysregulation und labilen Kreislaufverhältnissen kann es zu starken Blutdruckabfällen kommen, entsprechende Kontrollen sind unter der Therapie angezeigt.

Bei Patienten mit Hyperthyreose und bei Behandlung mit Schilddrüsen-Hormonen ist Vorsicht bei der Wahl der Dosierung geboten, da unerwünschte kardiale Effekte verstärkt auftreten können.

Die periodische Kontrolle der Leberenzyme ist bei Patienten mit Lebererkrankungen angezeigt. Da es unter der Behandlung mit Antidepressiva zu Blutbildveränderungen kommen kann, sollte unter Gabe von Clomipramin-neuraxpharm das Blutbild kontrolliert werden. Entsprechende Kontrollen sind insbesondere bei Auftreten von Fieber und grippalen Infekten während der gesamten Dauer der Behandlung angezeigt.

Eine gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Elektrokrampftherapie sollte nur unter sorgfältiger Überwachung des Patienten vorgenommen werden.

Bei prädisponierten und älteren Patienten können trizyklische Antidepressiva, insbesondere nachts, delirante Psychosen auslösen. Diese verschwinden wenige Tage nach Absetzen des Arzneimittels.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit chronischer Obstipation, da trizyklische Antidepressiva insbesondere bei älteren und bettlägerigen Patienten einen paralytischen Ileus auslösen können.

Vor chirurgischen Eingriffen sollte der Anästhesist über die Therapie mit Clomipramin-neuraxpharm informiert werden, da wenig über die gleichzeitige Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva und Anästhetika (lokal oder systemisch) bekannt ist (siehe

Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Da bei Langzeitbehandlung mit Antidepressiva gehäuft Zahnkaries und Mundschleimhautveränderungen beobachtet wurden, sollte regelmäßig der Zahnstatus überwacht werden.

Eine auf Grund der anticholinergen Eigenschaften trizyklischer Antidepressiva verminderte Tränendrüsentätigkeit und die Ansammlung von mukösem Sekret können Hornhautschäden bei Kontaktlinsenträgern bewirken.

Abruptes Beenden einer Clomipramin-Therapie sollte wegen möglicher Absetzphänomene vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Bei Patienten mit Kataplexie kann es bei abruptem Absetzen zu einer Verschlimmerung der Kataplexie-Symptome einschließlich Status cataplecticus kommen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

#### Adrenerge Neuronenhemmer:

Clomipramin kann die antihypertensiven Wirkungen von Guanethidin, Betanidin, Reserpin, Clonidin und Alpha-Methyldopa vermindern oder aufheben, bei mit Clonidin behandelten Patienten kann es zu einem Wiederanstieg des Blutdrucks (Rebound-Hypertension) kommen. Patienten mit medikamentös behandlungsbedürftiger arterieller Hypertonie sollten daher Antihypertensiva mit anderen Wirkmechanismen wie beispielsweise Diuretika, Vasodilatoren oder Betarezeptoren-Blocker erhalten.

#### Anticholinerg wirkende Substanzen:

Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung wie Phenothiazine, Antiparkinson-Mittel, Antihistaminika, Atropin, Biperiden ist mit einer Verstärkung peripherer (Auge, Darm, Harnblase) und zentraler Effekte (insbesondere einem Delir) zu rechnen.

#### Zentraldämpfende Substanzen:

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Arzneimittel (z. B. Barbiturate, Benzodiazepine oder systemische Anästhetika) können bei gleichzeitiger Einnahme von Clomipramin verstärkt werden.

#### Diuretika:

Diuretika können zur Hypokaliämie führen, die wiederum das Risiko einer QTc-Verlängerung und von Torsades des Pointes erhöht. Daher muss eine Hypokaliämie vor Beginn der Anwendung von Clomipramin-neuraxpharm behandelt werden.

#### MAO-Hemmstoffe:

Soll Clomipramin-neuraxpharm nach einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewandt werden, ist ein Intervall von mindestens 14 Tagen einzuhalten, da sonst schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (u. a. Hyperaktivität, Hochdruckkrisen, Hyperpyrexie, Spastizität, Konvulsionen, Myoklonien, Delirien, Koma) auftreten können. Dieselbe Vorsicht ist geboten, wenn MAO-Hemmer im Anschluss an eine Clomipramin-Therapie verabreicht werden sollen.

Nach o. g. Zeitraum sollte vorsichtig mit Clomipramin-neuraxpharm bzw. MAO-Hemmern begonnen und die Dosierung langsam stufenweise erhöht werden, bis unter Überwachung eine optimale Einstellung erreicht ist. Es gibt Grund zu der Annahme, dass Clomipramin bereits 24 Stunden nach einem reversiblen, selektiven MAO-A-Hemmstoff wie Moclobemid gegeben werden kann, aber das Zwei-Wochen-Intervall sollte bei umgekehrter Reihenfolge eingehalten werden.

#### Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe:

Die gleichzeitige Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen und Clomipramin-neuraxpharm kann zu additiven Effekten auf das serotonerge System führen. Gegebenenfalls ist die Dosis von Clomipramin-neuraxpharm zu reduzieren.

#### Serotonerg wirkende Substanzen:

Ein Serotonin-Syndrom kann möglicherweise auftreten, wenn Clomipramin-neuraxpharm gleichzeitig mit serotonerg wirkenden Substanzen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRI), trizyklischen Antidepressiva oder Lithium angewendet wird. Vor und nach Behandlung mit Fluoxetin wird eine Auswaschphase von 2 - 3 Wochen empfohlen.

Clomipramin-neuraxpharm sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

Arzneimittel, die den Wirkstoff Buprenorphin enthalten, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### Sympathomimetika:

Bei gleichzeitiger Verabreichung kann Clomipramin-neuraxpharm die kardiovaskuläre Wirkung von Sympathomimetika wie Epinephrin (Adrenalin), Norepinephrin (Noradrenalin), Isoprenalin, Ephedrin und Phenylephrin (z. B. Lokalanästhetika), sowie von Nasentropfen, die Sympathomimetika enthalten, verstärken.

#### *Pharmakokinetische Wechselwirkungen*

Clomipramin wird überwiegend nach Metabolisierung eliminiert. Der hauptsächliche Abbauweg ist die Demethylierung, wobei der ebenfalls aktive Metabolit N-Desmethyloclomipramin gebildet wird, gefolgt von einer Hydroxylierung und weiterer Konjugation von N-Desmethyloclomipramin und der Muttersubstanz. Verschiedene Cytochrom-P450-Isoenzyme sind in die Demethylierung eingebunden, vorwiegend CYP3A4, CYP2C19 und CYP1A2. Die Eliminierung beider aktiver Substanzen erfolgt nach Hydroxylierung und wird katalysiert durch CYP2D6.

Gleichzeitige Verabreichung von CYP2D6-Inhibitoren kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels beider aktiver Substanzen führen. Bei Patienten mit extensivem Debrisoquin/Sparteine-Metabolismus-Phenotyp kann der Plasmaspiegel bis auf das Dreifache erhöht sein unter Umwandlung zum Phenotyp des langsamen Metabolisierers. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP1A2-, CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitoren ist eine Erhöhung der Clomipramin- und eine Erniedrigung der N-Desmethyloclomipramin-Konzentration im Plasma zu erwarten. Dies muss nicht notwendigerweise zu einer Beeinflussung der Gesamtpharma-kologie führen.

- MAO-Hemmstoffe, die in vivo starke CYP2D6-Inhibitoren sind, wie z. B. Moclobemid, sind für eine gleichzeitige Anwendung mit Clomipramin-neuraxpharm kontraindiziert.

- Antiarrhythmika wie Chinidin und Propafenon, die starke CYP2D6-Inhibitoren sind, dürfen nicht gleichzeitig mit trizyklischen Antidepressiva angewendet werden.
- Es sollte keine gleichzeitige Behandlung mit Clomipramin-neuraxpharm und Antiarrhythmika vom Typ III (z. B. Amiodaron) durchgeführt werden, da deren Wirkungen verstärkt werden können.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRI) wie Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin oder Sertralin, die CYP2D6 sowie andere Isoenzyme einschließlich CYP1A2 und CYP2C19 (z. B. Fluvoxamin) hemmen, können die Plasmakonzentration von Clomipramin erhöhen, wobei entsprechende Nebenwirkungen auftreten können. Der Plasmaspiegel von Clomipramin im Steady-state hat sich bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin um etwa das Vierfache erhöht (Die Konzentration von N-Desmethyloclopramin wurde ca. um das Zweifache gesenkt.).
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Clomipramin-neuraxpharm und Neuroleptika (z. B. Phenothiazine) kann es zur Erhöhung der Blutspiegel trizyklischer Antidepressiva wie Clomipramin mit Erniedrigung der Krampfschwelle und der Auslösung von zerebralen Krampfanfällen kommen. Unter der Kombination von Clomipramin und Thioridazin sind schwere Herzrhythmusstörungen beobachtet worden.
- Die Plasmakonzentration von Clomipramin-neuraxpharm kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Cimetidin, Methylphenidat, Alprazolam Disulfiram, Modafinil oder Valproinsäure bzw. Valproinsäuresalzen erhöht sein, so dass die Dosis von Clomipramin entsprechend reduziert werden sollte.
- Es wurden keine Wechselwirkungen bei chronischer Anwendung von oralen Kontrazeptiva (täglich 15 oder 30 mg Ethinylestradiol) und Clomipramin (täglich 25 mg) dokumentiert. Estrogene gelten nicht als CYP2D6-Inhibitoren, das in die Ausscheidung von Clomipramin hauptsächlich eingebundene Enzym. Daher sind Wechselwirkungen nicht zu erwarten. Dennoch wurden in wenigen Fällen bei gleichzeitiger Gabe hoher Estrogen-Dosen (50 mg täglich) und des trizyklischen Antidepressivums Imipramin eine erhöhte Nebenwirkungsrate und ein verstärktes therapeutisches Ansprechen festgestellt. Die Relevanz dieser Fälle für Clomipramin und niedrigere Estrogen-Dosen ist unklar. Die Überwachung des therapeutischen Ansprechens auf trizyklische Antidepressiva bei gleichzeitig hohen Estrogen-Dosen (50 mg täglich) wird empfohlen und Dosisanpassungen können notwendig sein.
- Trizyklische Antidepressiva können die antikoagulatorische Wirkung von Cumarinderivaten wie z. B. Warfarin potenzieren, indem sie deren hepatische Metabolisierung hemmen. Es gibt keinen Hinweis, dass Clomipramin die Metabolisierung von Antikoagulantien wie Warfarin hemmt, dennoch sollten Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Clomipramin-neuraxpharm und oralen Antikoagulantien verstärkt überwacht werden.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die Cytochrom-P450-Enzyme, insbesondere CYP3A4, CYP2C19 und/oder CYP1A2, induzieren, kann die Metabolisierung von Clomipramin beschleunigen und die Wirksamkeit von Clomipramin-neuraxpharm herabsetzen.
- CYP3A4- und CYP2C19-Induktoren wie Rifampicin oder Antikonvulsiva (z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) können die Plasmakonzentration von Clomipramin herabsetzen. Unter gleichzeitiger Therapie mit Clomipramin-neuraxpharm können dagegen die Plasmakonzentrationen von Phenytoin oder Carbamazepin erhöht sein,

so dass zur Vermeidung von Nebenwirkungen Dosisanpassungen erforderlich werden können.

- Induktoren von CYP1A2 (z. B. Nikotin/Bestandteile des Zigarettenrauchs) vermindern die Plasmakonzentration von trizyklischen Antidepressiva. Bei Zigarettenrauchern waren die Plasmakonzentrationen im Steady-state im Vergleich zu Nichtrauchern halb so hoch (keine Veränderung der Plasmakonzentration von N-Desmethyl-clomipramin).

Clomipramin ist auch ein In-vitro- ( $K_i = 2,2 \mu\text{M}$ ) und In-vivo-Inhibitor der CYP2D6-Aktivität (Sparteïn-Oxidation) und kann daher erhöhte Konzentrationen von gleichzeitig verabreichten Substanzen, die vorwiegend durch CYP2D6 bei schnellen Metabolisierern abgebaut werden, verursachen.

#### *Weitere Wechselwirkungen*

Die Kombination von Clomipramin mit Arzneimitteln wie Olanzapin kann in Einzelfällen zu schweren metabolischen Störungen führen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Die klinischen Erfahrungen mit Clomipramin in der Schwangerschaft sind begrenzt. In tierexperimentellen Studien wurden reproduktionstoxische Wirkungen, aber keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Da in Einzelfällen über einen möglichen Zusammenhang zwischen trizyklischen Antidepressiva und nachteiligen Effekten (Entwicklungsstörungen) auf den Fötus berichtet wurde, ist die Anwendung von Clomipramin während der Schwangerschaft zu vermeiden und nur dann in Betracht zu ziehen, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Da es bei Neugeborenen, deren Mütter bis zur Geburt Clomipramin einnehmen, u. U. zu Symptomen wie Atemstörungen, Unruhe, Lethargie, Koliken, Reizbarkeit, Muskelhypo-/Muskelhypertonie, Tremor oder Spasmen, Zyanose, Hyperthermie und Krämpfen während der ersten Stunden oder Tage kommen kann, sollte - soweit vertretbar - erwogen werden, Clomipramin zumindest 7 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin zu reduzieren oder abzusetzen. Diese beobachteten Symptome werden als Entzugs- bzw. Absetzerscheinungen angesehen.

Daten aus schwedischen Gesundheitsregistern zu 1.029 Frauen, die im ersten Trimester mit Clomipramin behandelt wurden, deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien insgesamt bei den Kindern hin. Das Risiko für Herzfehlbildungen war jedoch erhöht (Risiko von 2/100 gegenüber 1/100 in der Allgemeinbevölkerung). Die stärkste Assoziation wurde für Ventrikel- oder Vorhofseptumdefekte festgestellt.

### *Stillzeit*

Da der Wirkstoff von Clomipramin-neuraxpharm in die Muttermilch übergeht, soll der Säugling nicht gestillt werden.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch und besonders in den ersten Tagen der Therapie kann Clomipramin wegen Sehstörungen, Benommenheit und anderer ZNS-Effekte (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen zentralwirksamen Medikamenten. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten, zumindest während der ersten Tage der Behandlung, unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

## 4.8 Nebenwirkungen

Wenn schwerwiegende neurologische oder psychische Reaktionen eintreten, sollte Clomipramin-neuraxpharm abgesetzt werden.

Ältere Menschen reagieren besonders empfindlich auf anticholinerge, neuronale, psychische oder kardiovaskuläre Effekte. Ihre Fähigkeit, Präparate zu metabolisieren und auszuscheiden, kann reduziert sein, so dass die Gefahr erhöhter Plasmakonzentrationen auch unter therapeutischen Dosen besteht.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Sehr selten:	Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Purpura
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Sehr selten:	allergische Alveolitis (Pneumonitis) mit oder ohne Eosinophilie, systemische anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit Hypotonie
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	
Sehr häufig:	Gewichtszunahme, sexuelle Funktionsstörungen (Störung von Libido und Potenz)
Häufig:	Galaktorrhö, Gynäkomastie
Sehr selten:	SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion oder Schwartz-Bartter-Syndrom)

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Sehr häufig:	Benommenheit, Müdigkeit, innere Unruhe, Appetitsteigerung
Häufig:	Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Halluzinationen (insbesondere bei älteren Patienten oder Parkinson-Kranken), Angstzustände, Erregung, Schlafstörungen, Hypomanie oder Manie, Aggressivität, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Persönlichkeitsstörungen, verstärkte Depression, Schlaflosigkeit, Alpträume, Gähnen
Gelegentlich:	Aktivierung psychotischer Symptome, Depersonalisation
Häufigkeit unbekannt:	suizidale Gedanken, suizidales Verhalten Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Clomipramin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig:	Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Myoklonien
Häufig:	Delir, Sprachstörungen, Parästhesien, Muskelschwäche, Muskelhypertonie, Geschmacksstörungen, orthostatische Dysregulation
Gelegentlich:	Konvulsionen, Ataxie
Selten:	Akathisie, Dyskinesien
Sehr selten:	EEG-Veränderungen, Hyperpyrexie, Polyneuropathien
<i>Augenerkrankungen</i>	
Sehr häufig:	visuelle Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen
Häufig:	Mydriasis
Sehr selten:	Glaukom
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Häufig:	Tinnitus
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufig:	Hitzewallungen
<i>Herzkrankungen</i>	
Häufig:	Sinustachykardien, Palpitationen, klinisch irrelevante EKG-Veränderungen beim Herzgesunden (z. B. ST- und T-Veränderungen)
Gelegentlich:	Arrhythmie, Blutdrucksteigerung
Sehr selten:	Reizleitungsstörungen (z. B. QRS-Verbreiterung, Verlängerung des QT-Intervalls, PQ-Veränderungen, Schenkelblock, Torsades des Pointes, besonders bei Patienten mit Hypokaliämie)
Nicht bekannt:	Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz

<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>	
Sehr häufig:	Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit
Häufig:	Erbrechen, abdominale Beschwerden, Diarrhö, Anorexie
Selten:	Paralytischer Ileus
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Häufig:	Anstieg der Leberenzymaktivitäten (meist Transaminasen)
Sehr selten:	Hepatitis mit oder ohne Ikterus
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr häufig:	Schwitzen
Häufig:	allergische Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria), Photosensibilität, Pruritus
Sehr selten:	Ödeme (lokal oder generalisiert), Haarausfall
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Sehr häufig:	Miktionsstörungen
Sehr selten:	Harnsperr
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Häufigkeit unbekannt:	Menstruationsstörungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Gelegentlich:	Durstgefühl

Die folgenden Symptome treten häufig beim plötzlichen Absetzen der Behandlung oder Dosisreduktion auf: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität und Angstgefühl. Daher muss die Dosis zu Behandlungsende schrittweise verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

#### *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 Abt. Pharmakovigilanz  
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
 D-53175 Bonn  
 Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Die Symptome der Überdosierung mit Clomipramin entsprechen denen, die für andere trizyklische Antidepressiva berichtet wurden. Kardiale und neurologische Störungen sind die Hauptkomplikationen. Bei Kindern ist die versehentliche Einnahme jeder beliebigen Menge als ernst und potenziell fatal zu betrachten.

### *Symptome der Intoxikation*

Die Intoxikationssymptome treten innerhalb von 4 Stunden nach Überdosierung ein und erreichen maximale Schwere nach 24 Stunden. Bedingt durch verzögerte Absorption (anticholinerges Effekt), lange Eliminationshalbwertszeit und enterohepatischer Rückresorption des Präparats bestehen Risiken während 4 bis 6 Tagen.

Folgende Symptome können auftreten:

**Zentralnervensystem:** Benommenheit, Schläfrigkeit, Verwirrung, Koma, Ataxie, Unruhe, Agitation, gesteigerte Reflexe, Muskelstarre, athetische und choreatische Bewegungen, Konvulsionen. Zusätzlich können Symptome, die mit dem Serotonin-Syndrom einhergehen, beobachtet werden (Hyperpyrexie, Muskelkrämpfe, Delir und Koma).

**Herz:** Blutdruckabfall, Tachykardie, QTc-Verlängerung und Arrhythmien einschließlich Torsades des Pointes, Überleitungsstörungen, Herzinsuffizienz, sehr selten Herzstillstand.

Außerdem können Atemdepression, Zyanose, Schock, Erbrechen, Fieber, Mydriasis, Schweißausbruch, Oligurie oder Anurie auftreten.

### *Therapie von Intoxikationen*

Jeder Verdacht auf Einnahme einer Überdosis Clomipramin - besonders bei Kindern - erfordert eine Hospitalisierung mit enger Überwachung für zumindest 72 Stunden. Die Verabreichung von Physostigmin ist umstritten, da das Risiko von epileptischen Anfällen, Bradykardie und Asystolie erhöht werden kann. Physostigmin kann jedoch verschiedene zentrale Intoxikationssymptome (Delir, Koma, Myoklonus, extrapyramidale Symptome) schnell und erfolgreich durchbrechen. Auch bei Intoxikationen mit tachykarden Rhythmusstörungen, die häufig mit ventrikulären Extrasystolen und/oder Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock, QRS-Verbreiterung, AV-Block) auftreten, eignet sich Physostigmin. Unter intensivmedizinischer Überwachung (EKG-Kontrolle) werden 2 bis maximal 8 mg Physostigmin/h infundiert. Leitsymptome sind die Herzfrequenz und der QRS-Komplex.

Vorsicht bei Hypotonie!

Bei Überdosierung mit Physostigmin (Eliminationshalbwertszeit 20 - 40 Min.) ist Atropin das Mittel der Wahl. 0,5 mg Atropin antagonisieren etwa 1 mg Physostigmin. Eine klinisch-toxikologische Untersuchung von Blut bzw. Plasma, Urin und erster Magenspülflüssigkeit wird empfohlen.

Nach oraler Einnahme einer Überdosis sollte versucht werden, künstliches Erbrechen herbeizuführen, sofern der Patient bei Bewusstsein ist. Andernfalls ist eine Magenspülung erforderlich. Aktivkohle sollte verabreicht werden. Diese Maßnahmen können bis zur 12. Stunde empfohlen werden.

Bei allen Patienten mit EKG-Abnormitäten sollte auch nach Normalisierung des EKG's die Herztätigkeit mindestens weitere 72 Stunden überwacht werden, da Rückfälle möglich sind.

Bei Überdosierung sind folgende Maßnahmen einzuleiten:

- Ateminsuffizienz: Intubation und künstliche Beatmung.

- Schwere Hypotonie: entsprechende Lagerung des Patienten. Verabreichung von Plasma-Expander, Dopamin oder Dobutamin als Tropfinfusion.
- Herzrhythmusstörungen müssen individuell behandelt werden; evtl. Implantation eines Herzschrittmachers; Ausgleich niedriger Kaliumwerte und einer möglichen Azidose.
- Konvulsionen: Verabreichung von Diazepam i.v. oder eines anderen krampflösenden Mittels, wie z. B. Phenobarbital oder Paraldehyd (diese Substanzen können eine bestehende Ateminsuffizienz, Hypotonie oder ein Koma verstärken).
- Dialyse und Hämodialyse sind wegen des hohen Verteilungsvolumens von Clomipramin nicht von Nutzen.

### *Gegenmittel*

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

*Pharmakotherapeutische Gruppe:* trizyklische Antidepressiva

*ATC-Code:* N06AA04

Clomipramin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit geringer sedierender Wirkkomponente. Darüber hinaus zeigt Clomipramin eine antinozizeptive Wirkung. Akut gegeben zeigt Clomipramin eine sehr starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Serotonin und eine weniger stark ausgeprägte Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Norepinephrin (Noradrenalin) und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholinozeptoren ( $M_1$  und  $M_2$ ), Histaminrezeptoren ( $H_1$  stärker als  $H_2$ ), an  $\alpha$ -Adrenozeptoren ( $\alpha_1$  stärker als  $\alpha_2$ ) und Serotoninrezeptoren (5-HT<sub>2</sub> stärker als 5-HT<sub>1</sub>). Der Hauptmetabolit Desmethylclomipramin hemmt dagegen die neuronale Aufnahme von Norepinephrin (Noradrenalin) stärker als von Serotonin.

Clomipramin ist in allen verhaltenspharmakologischen und biochemisch-pharmakologischen Experimenten, die derzeit als Modelle bei der Suche nach antidepressiven Substanzen benutzt werden, wirksam.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Verabreichung wird Clomipramin vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit des unretardierten Clomipramins beträgt aufgrund eines ausgeprägten Metabolismus bei der ersten Leberpassage (First-pass-Metabolismus) etwa 50 %. Dabei wird hauptsächlich der ebenfalls aktive Metabolit N-Desmethylclomipramin gebildet. Die relative Bioverfügbarkeit des retardierten Clomipramin beträgt im Vergleich zur unretardierten Form etwa 90 %.

Maximale Serumkonzentrationen werden bei der unretardierten Form nach etwa 3 - 4 Stunden erreicht, bei der retardierten Form nach etwa 5 - 8 Stunden.

Der Zeitraum bis zum Erreichen des Fließgleichgewichts (Steady-state) beträgt durchschnittlich 7 Tage.

Bei täglicher peroraler Verabreichung konstanter Dosen von Clomipramin zeigen die Steady-state-Konzentrationen von Clomipramin starke Schwankungen. Bei den üblichen Dosen von 3 x 25 mg oder 1 x 75 mg Clomipramin pro Tag werden interindividuelle Konzentrationen

zwischen 20 und 175 ng/ml erreicht. Diese Streuung gibt die interindividuellen Unterschiede von Verteilungsvolumen des Medikamentes und Clearance wieder. Die intraindividuellen Schwankungen sind wesentlich geringer.

Die Steady-state-Konzentrationen des aktiven Metaboliten folgen dem gleichen Muster, sind jedoch bei einer Dosierung von 75 mg Clomipramin pro Tag im Durchschnitt um 40 - 85 % höher als die von Clomipramin.

Wegen seiner hohen Lipidlöslichkeit erreicht Clomipramin in den Organen und Geweben wesentlich höhere Konzentrationen als im Blut; das apparente Verteilungsvolumen beträgt beim Menschen ca. 12 l/kg Körpergewicht.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 98 %, die Konzentration im Liquor entspricht mit ungefähr 2 % dem ungebundenen Anteil der Substanz.

Clomipramin wird mit einer Plasma-Halbwertszeit von durchschnittlich 21 Stunden (Variationsbreite 12 - 36) nahezu vollständig metabolisiert; der ebenfalls wirksame Hauptmetabolit Desmethylclomipramin hat eine mittlere Halbwertszeit von 36 Stunden.

Als Stoffwechselprozesse finden sich Demethylierung, Hydroxylierung in verschiedenen Positionen und Glukuronidierung.

Der hauptsächliche Abbauweg ist die Demethylierung, wobei der ebenfalls aktive Metabolit N-Desmethylclomipramin gebildet wird, gefolgt von einer Hydroxylierung und weiterer Konjugation von N-Desmethylclomipramin und der Muttersubstanz. Verschiedene Cytochrom-P450-Isoenzyme sind in die Demethylierung eingebunden, vorwiegend CYP3A4, CYP2C19 und CYP1A2. Die Eliminierung beider aktiver Substanzen erfolgt nach Hydroxylierung und wird katalysiert durch CYP2D6.

Die Ausscheidung erfolgt zu etwa  $\frac{2}{3}$  renal und zu  $\frac{1}{3}$  über die Fäzes. Unverändertes Clomipramin und Desmethylclomipramin werden jeweils zu weniger als 2 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden.

Bedingt durch eine verminderte Clearance von Clomipramin im Plasma benötigen ältere Patienten niedrigere Dosen von Clomipramin als Erwachsene mittleren Alters.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden Aspermatogenese, Kalzifikation und Atrophie der Testes, Leberveränderungen (Vakuolenbildung und Fettinfiltration, Entzündung, Hypertrophie), Phospholipideinlagerungen in der Lunge und arteriosklerotische Veränderungen in Lunge und Testes beobachtet.

Clomipramin wurde nur unzureichend bezüglich Mutagenität geprüft. Neben negativen In-vitro-Befunden zeigte Clomipramin in Untersuchungen an Drosophila eine mutagene Wirkung. Die Bedeutung dieser Befunde für die klinische Anwendung ist derzeit ungeklärt. In einer Langzeitstudie über 2 Jahre an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Clomipramin.

In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei pränataler Verabreichung und bei Gabe während der Laktationsphase kann Clomipramin Verhaltensstörungen bei den Nachkommen auslösen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Polyacrylat-Dispersion 30 %

Hochdisperses Siliciumdioxid

Calciumstearat (Ph. Eur.)

Hypromellose

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen aus Aluminiumfolie und PVC-Folie

Packungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten

Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) und 1000 (10 x 100) Retardtabletten (Bündelpackungen)

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

neuraxpharm

Arzneimittel GmbH

Elisabeth-Selbert-Straße 23

40764 Langenfeld

Tel. 02173 / 1060 - 0

Fax 02173 / 1060 - 333

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

51168.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /  
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

20.05.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

02/2026

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Version: Clomi2/4