

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Clomipramin-neuraxpharm 10 mg
Filmtabletten
Clomipramin-neuraxpharm 25 mg
Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Clomipraminhydrochlorid

Clomipramin-neuraxpharm 10 mg

1 Filmtablette enthält 10 mg Clomipraminhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat.

Clomipramin-neuraxpharm 25 mg

1 Filmtablette enthält 25 mg Clomipraminhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Clomipramin-neuraxpharm 10 mg

Filmtablette
weiß, rund, mit einseitiger Prägung „Cl 10“

Clomipramin-neuraxpharm 25 mg

Filmtablette
gelb, rund, mit einseitiger Prägung „Cl 25“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung
- Zwangsstörungen
- Phobien
- Schlaf lähmung, Kataplexie, hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie

4.2 Dosierung, Art und Dauer der 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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten zur Behandlung von depressiven Erkrankungen nur im Ausnahmefall mit Clomipramin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen über die Behandlung von Kindern unter 5 Jahren mit Clomipramin liegen nicht vor.

Clomipramin-neuraxpharm 10 mg

Geriatric:

Beginn der Behandlung mit einer Filmtablette Clomipramin-neuraxpharm 10 mg (entsprechend 10 mg Clomipraminhydrochlorid) pro Tag. Allmähliche Steigerung bis zu einer Dosis von täglich 3 bis 5 Filmtabletten Clomipramin-neuraxpharm 10 mg (entsprechend 30 bis 50 mg Clomipraminhydrochlorid), die nach etwa 10 Tagen erreicht sein sollte. Die Behandlung mit dieser Dosis sollte über mehrere Wochen bis Monate weitergeführt werden.

Pädiatrie:

Beginn der Behandlung mit einer Filmtablette Clomipramin-neuraxpharm 10 mg (entsprechend 10 mg Clomipraminhydrochlorid) pro Tag. Steigerung der Tagesdosis im Verlauf von 10 Tagen auf 2 Filmtabletten Clomipramin-neuraxpharm 10 mg (entsprechend 20 mg Clomipraminhydrochlorid) bei 5- bis 7-jährigen, auf 2 bis 5 Filmtabletten Clomipramin-neuraxpharm 10 mg (entsprechend 20 bis 50 mg Clomipraminhydrochlorid) bei 8- bis 14-jährigen, auf 5 Filmtabletten Clomipramin-neuraxpharm 10 mg (entsprechend 50 mg Clomipraminhydrochlorid) bei über 14 Jahre alten Patienten. Bei über 14 Jahre alten Patienten kann erforderlichenfalls die Dosis bis auf die bei Erwachsenen übliche Dosis gesteigert werden. Die Dauer der Behandlung beträgt üblicherweise einige Monate.

Alternativ kann in der Erhaltungstherapie eine höher dosierte Darreichungsform in einer Dosierung von 1 bis 2 Filmtabletten Clomipramin-neuraxpharm 25 mg (entsprechend 25 bis 50 mg Clomipraminhydrochlorid) eingesetzt werden.

Clomipramin-neuraxpharm 25 mg

Depressionen, Zwangsstörungen, Phobien:

Zu Beginn der Behandlung täglich 2 bis 3 Filmtabletten Clomipramin-neuraxpharm 25 mg (entsprechend 50 bis 75 mg Clomipraminhydrochlorid). Innerhalb einer Woche stufenweise Erhöhung der Tagesdosis auf 4 bis 6 Filmtabletten Clomipramin-neuraxpharm 25 mg (entsprechend 100 bis 150 mg Clomipraminhydrochlorid) in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit. Eine Steigerung auf bis zu 12 Filmtabletten Clomipramin-neuraxpharm 25 mg (entsprechend 300 mg Clomipraminhydrochlorid) pro Tag ist unter klinischen Bedingungen möglich.

Nach deutlicher Besserung sollte die Behandlung über mehrere Wochen bis Monate mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 2 bis 4 Filmtabletten Clomipramin-neuraxpharm 25 mg (entsprechend 50 bis 100 mg Clomipraminhydrochlorid) weitergeführt werden. Das Ende der depressiven Phase ist durch vorsichtige Dosisreduktion zu ermitteln.

Narkoleptisches Syndrom:

1- bis 3-mal täglich 1 Filmtablette Clomipramin-neuraxpharm 25 mg (entsprechend 25 bis 75 mg Clomipraminhydrochlorid).

Sind geringere Einzeldosen angezeigt, kann alternativ eine niedriger dosierte Darreichungsform eingesetzt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit. Die jeweils erforderliche Dosis ist möglichst gleichmäßig über den Tag verteilt zu oder nach den Mahlzeiten mit Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Behandlung muss der individuellen Reaktionslage, dem Indikationsgebiet und der Schwere der Erkrankung angepasst werden.

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

- Überempfindlichkeit gegen Clomipramin, andere trizyklische Antidepressiva oder einen der sonstigen Bestandteile,
- akute Intoxikationen mit zentraldämpfenden Pharmaka wie Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka oder mit Alkohol,
- akutes Harnverhalten,
- akute Delirien,
- unbehandeltes Engwinkelglaukom,
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung,
- Pylorusstenose,
- paralytischer Ileus,
- gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5),
- akutes Stadium eines Myokardinfarktes.

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

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

- Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung,
- schwerer Leber- oder Nierenfunktionsbeeinträchtigung,

- erhöhter Krampfbereitschaft,
- Störungen der Hämatopoese,
- Nebennierenmarktumoren (Phäochromozytom, Neuroblastom) wegen möglicher hypertensiver Krisen,
- Vorschädigungen des Herzens, insbesondere bei Erregungsleitungsstörungen: 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-neuraxpharm behandelt werden.

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.

Behandlung von depressiven Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen 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).

Hinweise

Bei Auftreten einer manischen oder hypomanischen Verstimmung während der Behandlung ist Clomipramin-neuraxpharm sofort abzusetzen. Entsprechend ist bei akut produktiven Symptomen bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen zu verfahren.

Clomipraminhydrochlorid kann die Krampfschwelle erniedrigen, daher kann es bei erhöhter Anfallsbereitschaft (z. B. Entzugssyndrom nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen oder Barbituraten) vermehrt zu Krampfanfällen kommen.

Dem jeweiligen Risiko entsprechend (Auftrittswahrscheinlichkeit der Nebenwirkung und Risikolage des Patienten) sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild, Leberfunktion und ggf. EEG vorzunehmen.

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 Therapie angezeigt.

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere mit Überleitungsstörungen in der Anamnese und bei älteren Patienten sind eine Überwachung der Herzfunktion und EKG-Kontrollen angezeigt.

Bei Patienten mit Hyperthyreose und bei Behandlung mit Schilddrüsenhormonen 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 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.

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

Vor Lokal- oder Allgemeinanästhesie sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Clomipramin-neuraxpharm informiert werden.

Da bei Langzeitanwendung von Antidepressiva vermehrt Zahnkaries beobachtet wurde, sollte der Zahnstatus regelmäßig kontrolliert werden.

Eine aufgrund der anticholinergen Eigenschaften trizyklischer Antidepressiva verminderte Tränenrüsenteigigkeit und die Ansammlung von mukösem Sekret können Hornhautschäden bei Kontaktlinienträgern bewirken.

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Clomipramin-neuraxpharm 10 mg / - 25 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentraldämpfende Substanzen

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Arzneimittel können bei gleichzeitiger Einnahme von Clomipramin-neuraxpharm verstärkt werden.

Anticholinerg wirkende Substanzen

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

Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe

Die gleichzeitige Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen und Clomipramin-neuraxpharm kann zu additiven Effekten auf das serotonerge System führen. Unter Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram und Paroxetin kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen trizyklischer Antidepressiva und in Verbindung damit zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen kommen. Gegebenenfalls ist die Dosis von Clomipramin-neuraxpharm zu reduzieren.

Sympathomimetika

Die Wirkung sympathomimetischer Amine auf das vegetative Nervensystem kann durch gleichzeitige Gabe von Clomipramin-neuraxpharm erheblich verstärkt werden,



z. B. durch vasokonstringierende Zusätze zu Lokalanästhetika.

MAO-Hemmstoffe

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp sollen in jedem Fall mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Clomipramin-neuraxpharm abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden.

Zwischen dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmstoffen und der Beendigung einer Therapie mit Clomipramin-neuraxpharm muss ein Zeitraum von mindestens 14 Tagen liegen.

Nach einem Wechsel von einem MAO-Hemmstoff auf Clomipramin-neuraxpharm oder von Clomipramin-neuraxpharm auf einen MAO-Hemmstoff sollte die Behandlung jeweils mit einer niedrigen Initialdosis begonnen werden.

Antihypertensiva

Clomipramin-neuraxpharm kann die antihypertensiven Wirkungen von Guanethidin, Betanidin, Reserpin, Clonidin und Alpha-Methyl-dopa 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, Betarezeptoren-Blocker erhalten.

Antiarrhythmika

Es sollte keine gleichzeitige Behandlung mit Clomipramin-neuraxpharm und Antiarrhythmika vom Typ Ia (z. B. Chinidin) oder Typ III (z. B. Amiodaron) durchgeführt werden, da deren Wirkungen verstärkt werden können.

Neuroleptika

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Clomipramin-neuraxpharm und Neuroleptika kann es zur Erhöhung der Blutspiegel trizyklischer Antidepressiva wie Clomipraminhydrochlorid mit Erniedrigung der Krampfschwelle und der Auslösung von zerebralen Krampfanfällen kommen. Unter der Kombination von Clomipramin-neuraxpharm und Thioridazin sind schwere Herzrhythmusstörungen beobachtet worden.

Cimetidin, Methylphenidat, Alprazolam, Disulfiram, Modafinil, Valproinsäure/Valproinsäuresalze

Die Plasmakonzentration von Clomipramin kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Cimetidin, Methylphenidat, Alprazolam, Disulfiram, Modafinil oder Valproinsäure bzw. Valproinsäuresalzen erhöht sein, so dass die Dosis von Clomipramin-neuraxpharm entsprechend reduziert werden sollte.

Induktion des hepatischen Mono-Oxygenase-Systems

Stoffe, die das hepatische Mono-Oxygenase-System induzieren (z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Nikotin, orale Kontrazeptiva) können den Abbau von Clomipramin beschleunigen und dadurch die antidepressiven Wirkungen abschwächen. 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.

Östrogene

Es gibt Hinweise darauf, dass Östrogene die Wirkungen von Clomipramin-neuraxpharm abschwächen und zugleich die Nebenwirkungen verstärken können.

Antikoagulantien

Trizyklische Antidepressiva können die antikoagulatorische Wirkung von Cumarinderivaten potenzieren, indem sie deren hepatische Metabolisierung hemmen, so dass Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Clomipramin-neuraxpharm und oralen Antikoagulantien verstärkt überwacht werden sollten.

Weitere Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Behandlung mit Clomipramin und weiteren Arzneimitteln, die die Serotoninkonzentration beeinflussen können, kann in Einzelfällen zu einem Serotonin-Syndrom führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Clomipramin während der Schwangerschaft vor. In Tierstudien wurden keine teratogenen Effekte beobachtet.

Bei Neugeborenen, deren Mütter Clomipramin während der Schwangerschaft bis zur Geburt einnahmen, wurden Entzugssymptome wie Hypothermie, Lethargie, Hypo- oder Hypertonie, Zyanose, Unruhe, unregelmäßige Atmung und Krämpfe beobachtet.

Clomipramin sollte während der Schwangerschaft insbesondere im 1. und 3. Trimenon nicht angewendet werden, es sei denn der zu erwartende Nutzen rechtfertigt das Risiko für den Fetus.

Bei notwendiger Anwendung sollte Clomipramin wenn möglich einige Wochen (spätestens 7 Wochen) vor dem Geburtstermin schrittweise abgesetzt werden.

Stillzeit

Clomipramin und seine Metabolite gehen in die Muttermilch über (Milch/Plasma-Ratio 0,8 - 1,2). Wenige bisher vorliegende Daten zeigen keine Auswirkungen der Anwendung von Clomipramin während des Stillens auf den Säugling. Dennoch

sollte Clomipramin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung in der niedrigst möglichen Dosis in der Stillzeit angewendet werden.

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und bei Präparatewechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Medikamenten (Schmerzmittel, Schlafmittel, Psychopharmaka). Gleichzeitiger Genuss von Alkohol verschlechtert die Verkehrstüchtigkeit noch weiter.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten ganz unterbleiben, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterlassen werden. Die Entscheidung ist in jedem Einzelfall durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung zu treffen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 10 %)
- Häufig (≥ 1 %, < 10 %)
- Gelegentlich (≥ 0,1 %, < 1 %)
- Selten (≥ 0,01 %, < 0,1 %)
- Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt)

Psyche

Häufig treten insbesondere zu Beginn der Behandlung Benommenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, innere Unruhe und Appetitsteigerung auf. Gelegentlich kommt es zu Verwirrheitszuständen, Desorientiertheit, Halluzinationen (besonders bei älteren Patienten und Patienten mit Morbus Parkinson / Parkinson-Syndrom), Angstzuständen, Erregung, Schlafstörungen, Hypomanie oder Manie, Persönlichkeitsstörungen, Aggressivität, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Depersonalisation, Depressionsverstärkung und Alpträumen. Selten kommt es zur Aktivierung psychotischer Symptome.

Fälle von suicidalen Gedanken oder suicidalen Verhalten während der Therapie mit Clomipramin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4.).

Zentralnervensystem

Besonders zu Beginn der Behandlung kommt es häufig zum Auftreten von Tremor, Schwindel, Kopfschmerzen und Myoklonien. Gelegentlich treten Parästhesien (Taubheitsgefühl, Kribbeln), Sprachstörungen, Delir, Muskelschwäche und Muskelhypertrophie auf. Selten wurden zerebrale Krampfanfälle, Ataxie, Akathisie und Dyskinesien beobachtet. In Einzelfällen treten

EEG-Veränderungen, Polyneuropathien und Hyperpyrexie auf.

Vegetativum (anticholinerge Wirkungen)

Häufige Nebenwirkungen besonders zu Beginn der Behandlung sind Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Schwitzen, Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Obstipation und Miktionsstörungen. Gelegentlich treten Hitzewallungen und Mydriasis auf. Vereinzelt wurden insbesondere bei Patienten mit engem Kammerwinkel Glaukomanfälle beobachtet. Außerdem wurde über Einzelfälle von Harnsperre berichtet.

Kardiovaskuläres System

Häufige Nebenwirkungen besonders zu Beginn der Behandlung sind Hypotonie, orthostatische Dysregulation und Tachykardie. Gelegentlich wurden klinisch nicht relevante EKG-Veränderungen (T- und ST-Streckenveränderungen) und Palpitationen beobachtet. Selten kommt es zu Kollapszuständen, Herzrhythmusstörungen und Blutdruckanstieg. Vereinzelt wurden Reizleitungsstörungen (QRS-Verbreiterung und PQ-Verlängerung, Schenkelblock) und Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz beobachtet.

Gastrointestinaltrakt

Häufig kommt es insbesondere zu Beginn der Behandlung zu Obstipation und Übelkeit. Gelegentlich treten Erbrechen, abdominale Beschwerden, Diarrhö, Anorexie, Geschmacksstörungen und Durstgefühl auf. Selten wurde ein paralytischer Ileus beobachtet.

Leber und Gallengangsystem

Häufig ist insbesondere zu Beginn der Behandlung ein passagerer Anstieg der Leberenzymaktivitäten zu beobachten, selten kommt es zu klinisch relevanten Leberfunktionsstörungen. In Einzelfällen wurde über das Auftreten einer Hepatitis auch in Verbindung mit einem Ikterus berichtet.

Haut und Hautanhangsgebilde

Gelegentlich kommt es unter der Therapie zu allergischen Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria), zu Pruritus und Photosensibilität. In Einzelfällen treten lokale oder generalisierte Ödeme auf und es kommt zu Haarverlust.

Endokrines System

Häufig kommt es insbesondere zu Beginn der Behandlung zu einer Zunahme des Körpergewichtes und zu sexuellen Funktionsstörungen (Abnahme von Libido und Potenz). Gelegentlich wurde über Galaktorrhö und Gynäkomastie berichtet. In Einzelfällen wurde das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) beobachtet. Menstruationsstörungen können auftreten.

Hypersensitivitätsreaktionen

In Einzelfällen wurden eine allergische Alveolitis mit und ohne Eosinophilie und anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen mit arterieller Hypotonie beobachtet.

Hämatopoese

Selten kommt es unter der Behandlung zu Veränderungen des Blutbildes, die sich meist in Form von Leukozytopenien äußern. In Einzelfällen wurden Eosinophilie, Thrombozytopenie und Agranulozytose teilweise in Verbindung mit Purpura beobachtet. Auch eine Erythrozytopenie kann auftreten.

Sinnesorgane

Gelegentlich treten Geschmacksstörungen und Tinnitus auf.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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.

Weitere Nebenwirkungen

Vereinzelt sind nach intravenöser Applikation lokale Reaktionen (Thrombophlebitiden, Lymphangitiden, Brennen, allergische Reaktionen der Haut) beobachtet worden.

Nach Abbruch der Behandlung ohne vorhergehende stufenweise Dosisreduktion sind Absetzphänomene wie Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Unruhe und Angstgefühl beobachtet worden.

In einem Einzelfall wurde über eine tödlich verlaufende Rhabdomyolyse bei einem Patienten berichtet, der mit Clomipramin und einem weiteren Antidepressivum (Maprotilin) behandelt worden war.

Über das Auftreten einer eosinophilen Pneumonie wurde in einem Einzelfall berichtet.

Hinweise für besondere Patientengruppen

Trizyklische Antidepressiva können die Krampfschwelle erniedrigen, so dass es bei erhöhter Krampfbereitschaft (Epilepsie, Hirnschäden unterschiedlicher Genese), Alkoholkrankheit, unter Alkoholzug, gleichzeitiger Anwendung von Neuroleptika, bei Beendigung der Behandlung mit Antikonvulsiva wie Barbituraten und Benzodiazepinen zu zerebralen Anfällen kommen kann. Da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von zerebralen Anfällen dosisabhängig ist, sollten die empfohlenen Höchstdosen insbesondere bei Risikogruppen nicht überschritten werden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit einem hirnorganischen Psychosyndrom ist die Auslösung eines pharmakogenen Delirs möglich, das häufig in der Nacht auftritt. Nach Absetzen der Behandlung mit Clomipramin-neuraxpharm kommt es in der Regel innerhalb weniger Tage zu einem Verschwinden der Symptome.

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Clomipramin-neuraxpharm weist eine erhebliche akute Toxizität auf. Gefährdet sind vornehmlich Kinder und insbesondere Kleinkinder. Es ist zu bedenken, dass bereits der übliche Bedarf für ein bis zwei Wochen potentiell letal sein kann.

Die Symptome einer Intoxikation sind grundsätzlich die selben wie unter anderen trizyklischen Antidepressiva, sie treten innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme auf und sind nach 24 Stunden voll ausgeprägt. Wegen der langen Halbwertszeiten und des enterohepatischen Kreislaufes, dem trizyklische Antidepressiva unterliegen, sind intoxikierte Personen über einen Zeitraum von 4 bis 6 Tagen gefährdet.

Bei jeder Beurteilung einer Vergiftung sollte an das Vorliegen einer Mehrfach-Vergiftung durch mögliche Einnahme / Anwendung mehrerer Arzneimittel gedacht werden.

Lebensbedrohliche Symptome betreffen das Zentralnervensystem (Verwirrung, starke Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinstörung bis zum Koma, Atemstillstand) und das kardiovaskuläre System (Hypotonie, Sinustachykardie, EKG-Veränderungen wie QRS-Verbreiterung, PR-Verlängerung, ST-Streckenveränderungen, T-Abflachung, ventrikuläre Arrhythmien), sonstige Symptome (Atemdepression, Zyanose, Erbrechen, Fieber, Mydriasis, Schwitzen, Oligurie, Anurie) können hinzutreten.

Da kein spezielles Antidot verfügbar ist, sind symptomorientierte Maßnahmen angezeigt. Kontinuierliche Herz-Kreislauf-Überwachung sollte über mindestens 48 Stunden erfolgen, bei EKG-Veränderungen 72 Stunden über die Normalisierung des EKG hinaus, da es zu Rückfällen kommen kann.

Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme ist eine Magenspülung aussichtsreich, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Hämodialyse und Hämo-perfusion sind nur innerhalb weniger Stunden nach Einnahme indiziert und auch dann von unsicherem Wert. Alkalisierung des Plasmas mit Natriumbicarbonat bzw. -lactat hat sich auch in der Behandlung der kardialen Komplikationen gut bewährt.



Physostigmin kann verschiedene zentrale Vergiftungssymptome (Delir, Koma, Myoklonus, extrapyramidale Symptome) schnell und sicher durchbrechen. Auch bei Vergiftungen 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 mg bis maximal 8 mg Physostigmin/Stunde infundiert. Leitsymptome sind die Herzfrequenz und der QRS-Komplex. Vorsicht bei Hypotonie.

Bei Überdosierung mit Physostigmin (Eliminationshalbwertszeit 20 - 40 Minuten) 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.

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 Noradrenalin und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholinrezeptoren (M_1 und M_2), Histaminrezeptoren (H_1 stärker als H_2), an α -Adrenozeptoren (α_1 stärker als α_2) und Serotoninrezeptoren (5-HT₂ stärker als 5-HT₁). Der Hauptmetabolit Desmethylclomipramin hemmt dagegen die neuronale Aufnahme von 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

Die oxidationsempfindliche Base stellt ein Öl vom Siedepunkt 160 - 170 °C (40 Pa) dar, die ein weißes bis fast weißes oder leicht gelbliches kristallines Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 191 - 192 °C bildet. Dieses ist geruchlos, von bitterem, leicht brennendem Geschmack und ruft eine Oberflächenanästhesie der Zunge hervor. Das Hydrochlorid löst sich in Wasser 1:8, in Ethanol 1:5, in Chloroform 1:3 und ist schwer löslich in Ether (1:100). Der pKa beträgt 7,96.

Bei oraler Gabe wird Clomipramin vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt

aufgrund des intensiven First-pass-Effektes bei 50 %. Bei oralen Retardformen kann die relative Bioverfügbarkeit bis zu 90 % betragen. Bei der ersten Leberpassage entsteht das ebenfalls antidepressiv wirksame N-Desmethylclomipramin. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 3 - 4 Stunden erreicht bzw. nach 5 - 8 Stunden für die Retardform. Die höchsten Plasmakonzentrationen des Metaboliten N-Desmethylclomipramin zeigen sich nach 4 - 14 Stunden. Bei wiederholter oraler Applikation unterliegen die C_{max} -Werte großen individuellen Schwankungen. Das Verhältnis der C_{max} -Werte von N-Desmethylclomipramin zu Clomipramin ist auch genetisch bedingt und kann teilweise größer als 1 werden (bis zu 3,7), aber auch kleiner als 1 sein. Steady-state-Plasmawerte werden nach 7 Tagen erreicht, und zwar unabhängig vom jeweiligen Dosierungsschema (mehrmals täglich oder einmal zur Nacht). Der Verteilungskoeffizient, berechnet auf die Clomipramin-Base, beträgt im System Octanol / Puffer (pH 7,4) 2105 ± 157 . Die hohe Lipidlöslichkeit führt zu einer Anreicherung in Organen und Geweben. Dementsprechend ergibt sich ein scheinbares Verteilungsvolumen von 12 l/kg. Im Liquor cerebrospinalis werden Konzentrationen von 2 % der Plasmakonzentration gefunden, in etwa dem ungebundenen Anteil der Substanz im Plasma entsprechend. Die Plasma-Eiweiß-Bindung beträgt 98 %. Die oxidative Biotransformation führt zum bereits erwähnten N-Desmethylderivat, das zum primären Amin weiter demethyliert wird. Ferner treten Hydroxylierungen in den Stellungen 10 und 11 sowie an den beiden aromatischen Ringen mit nachfolgender Glukuronidierung ein. Die letzteren Folgemetaboliten sind stellungsmäßig nicht näher identifiziert. Die Mittelwerte der Plasmahalbwertszeiten betragen nach oraler, intramuskulärer oder intravenöser Gabe 20 - 26 Stunden und können bei Überdosierungen deutlich verlängert sein. Die Mittelwerte der Plasmahalbwertszeiten von N-Desmethylclomipramin betragen 37 - 43 Stunden. Die Ausscheidung von Clomipramin und seiner Metabolite erfolgt zu 2/3 renal, zu 1/3 fäkal. Die Plasmaclearance beträgt etwa 0,65 l/h/kg. Bei Fällen klinischer Intoxikation mit Clomipramin wurden Plasmakonzentrationen über 0,4 bis 0,6 $\mu\text{g/ml}$ gefunden. Clomipramin tritt in die Muttermilch über und überwindet die Plazentaschranke.

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 Clomi-

pramin 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

Clomipramin-neuraxpharm 10 mg

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Povidon (K 25)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Hypromellose

Macrogol 400

Talkum

Titandioxid (E 171)

Clomipramin-neuraxpharm 25 mg

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Povidon (K 25)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Hypromellose

Hyprolose

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Chinolingelb (E 104)

Eisenoxidhydrat (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese 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 Filmtabletten

Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) und 1000 (10 x 100) Filmtabletten (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. ZULASSUNGSNUMMERN

Clomipramin-neuraxpharm 10 mg:
27788.00.00
Clomipramin-neuraxpharm 25 mg:
27788.01.00

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

05.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

09/2014

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig