

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten*

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 25 mg Clomipraminhydrochlorid.

Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 75 mg Clomipraminhydrochlorid.

gilt nur für *Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten*

Sonstiger Bestandteil:
Lactose-Monohydrat

gilt nur für *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten*

Sonstiger Bestandteil:
Macroglyglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
Filmtablette

Weißer, nach außen gewölbte Filmtabletten, mit der Prägung „Cl25“ auf einer Seite und „G“ auf der anderen Seite.

Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten
Retardtablette

Rötliche, kapselförmige Tabletten mit Filmüberzug und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung
- Zwangsstörungen
- Phobien und Panikstörungen
- Schlafähmung, Kataplexie, hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie

bei *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten* zusätzlich

- langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes

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 bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich gehalten werden sollte, dass aber auf der anderen Seite bei einem Nichtansprechen der zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte.

Zu Behandlungsende muss die Dosis schrittweise verringert werden.

- *Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten*
Depressionen, Zwangsstörungen, Phobien und Panikstörungen

Zu Beginn der Behandlung täglich 2–3 Filmtabletten (entsprechend 50–75 mg Clomipraminhydrochlorid). Innerhalb 1 Woche stufenweise Erhöhung der Tagesdosis auf 4–6 Filmtabletten (entsprechend 100–150 mg Clomipraminhydrochlorid) in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit.

Eine Steigerung auf bis zu 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 2–4 Filmtabletten (entsprechend 50–100 mg Clomipraminhydrochlorid) weitergeführt werden. Das Ende der depressiven Phase ist durch vorsichtige Dosisreduktion zu ermitteln.

Narkoleptisches Syndrom

1–3-mal täglich 1 Filmtablette (entsprechend 25–75 mg Clomipraminhydrochlorid).

- *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten*

Depressionen, Zwangsstörungen, Phobien und Panikstörungen

Zu Beginn der Behandlung 1-mal täglich, vorzugsweise abends, 1 Retardtablette (entsprechend 75 mg Clomipraminhydrochlorid). Ist eine niedrigere Dosierung angezeigt, kann die Behandlung mit ½ Retardtablette (entsprechend 37,5 mg Clomipraminhydrochlorid) täglich durchgeführt werden. In schweren Fällen kann die Dosis innerhalb 1 Woche in Abhängigkeit von der Verträglichkeit auf 2 Retardtabletten (entsprechend 150 mg Clomipraminhydrochlorid) täglich gesteigert werden. Eine Steigerung der Dosis auf bis zu 4 Retardtabletten (entsprechend 300 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 weitergeführt werden. Das Ende der depressiven Phase ist durch vorsichtige Dosisreduktion zu ermitteln. Hierfür können ½ Retardtablette (entsprechend 37,5 mg Clomipraminhydrochlorid) oder niedriger dosierte Darreichungsformen verwendet werden.

Narkoleptisches Syndrom

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

Chronische Schmerzzustände

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

ren Fällen kann die Dosis innerhalb 1 Woche in Abhängigkeit von der Verträglichkeit auf 2 Retardtabletten (entsprechend 150 mg Clomipraminhydrochlorid) täglich gesteigert werden.

Die Dosierung muss individuell unter Berücksichtigung einer eventuellen Kombination mit Analgetika angepasst werden.

- *Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten*
Die jeweils erforderliche Dosis ist möglichst gleichmäßig über den Tag verteilt zu oder nach den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

- *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten*
Die Einnahme erfolgt vor oder nach den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

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

Hinweise:

- Die einleitende Behandlung ist durch eine schrittweise Steigerung der Dosis und die Beendigung der Behandlung durch eine langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen.
- Ein plötzliches Absetzen einer längerfristigen, hochdosierten Therapie mit Clomipramin 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 Krankheitsercheinungen beträgt im Allgemeinen mindestens 4–6 Wochen. Bei endogenen Depressionen soll nach Rückbildung der depressiven Symptomatik die Behandlung eventuell mit einer verringerten (ambulantien) 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
- Prostatahyperplasie 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

Kinder und Jugendliche

Clomipramin-CT sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten

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 Abschnitt 4.8).

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 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.

Diese Arzneimittel dürfen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen eingenommen werden bei

- Prostatahyperplasie ohne Restharnbildung
- schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz
- 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 diesen Arzneimitteln behandelt werden

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

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

Zwischen einem Wechsel von Clomipramin auf einen MAO-Hemmstoff oder von einem MAO-Hemmstoff auf Clomipramin müssen mindestens 14 Tage liegen. Danach sollte die Behandlung jeweils mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 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 Behandlung mit Antidepressiva zu Blutbildveränderungen kommen kann,

sollte unter Gabe von Clomipramin 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 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 Tränendrüsentätigkeit und die Ansammlung von mukösem Sekret können Hornhautschäden bei Kontaktlinienträgern bewirken.

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.) kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentraldämpfende Substanzen

Die Wirkungen von Alkohol und zentraldämpfend wirkender Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung von Clomipramin verstärkt werden.

Anticholinerg wirkende Substanzen

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

Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoffe

Die gleichzeitige Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoffen und Clomipramin kann zu additiven Effekten auf das serotonerge System führen. Unter Fluoxetin und Fluvoxamin 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, Fluoxetin oder Fluvoxamin zu reduzieren.

Sympathomimetika

Die Wirkung sympathomimetischer Amine auf das vegetative Nervensystem kann durch gleichzeitige Anwendung von Clomipramin 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 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 muss ein Zeitraum von mindestens 14 Tagen liegen. Nach einem Wechsel von einem MAO-Hemmstoff auf Clomipramin oder von Clomipramin auf einen MAO-Hemmstoff sollte die Behandlung jeweils mit einer niedrigen Initialdosis begonnen werden.

Antihypertensiva

Clomipramin kann die antihypertensiven Wirkungen von Guanethidin, Betanidin, Reserpin, Clonidin und α -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, β -Rezeptoren-Blocker erhalten.

Antiarrhythmika

Es sollte keine gleichzeitige Behandlung mit Clomipramin 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 und Neuroleptika kann es zur Erhöhung der Blutspiegel trizyklischer Antidepressiva wie Clomipramin mit Erniedrigung der Krampfschwelle und der Auslösung von cerebralen Krampfanfällen kommen.

Unter der Kombination von Clomipramin und Thioridazin sind schwere Herzrhythmusstörungen beobachtet worden.

Cimetidin, Methylphenidat, Alprazolam, Disulfiram

Die Plasmakonzentration von Clomipramin kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Cimetidin, Methylphenidat, Alprazolam oder Disulfiram erhöht sein, so dass die Dosis von Clomipramin 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 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 abschwächen

und zugleich die Nebenwirkungen verstärken können.

Antikoagulantien

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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.

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 (Analgetika, Hypnotika, Psychopharmaka). Gleichzeitiger Genuss von Alkohol verschlechtert die Verkehrstüchtigkeit noch weiter.

Daher sollte das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche 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

| | |
|---------------------|--------------------------|
| <i>sehr häufig</i> | ≥ 1/10 |
| <i>häufig</i> | ≥ 1/100 bis < 1/10 |
| <i>gelegentlich</i> | ≥ 1/1.000 bis < 1/100 |
| <i>selten</i> | ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000 |
| <i>sehr selten</i> | < 1/10.000 |

| | |
|----------------------|---|
| <i>nicht bekannt</i> | <i>Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar</i> |
|----------------------|---|

Psyche

Sehr häufig: (insbesondere zu Beginn der Behandlung) Benommenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, innere Unruhe, Appetitsteigerung

Häufig:

Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Halluzinationen (besonders bei älteren Patienten und Patienten mit Morbus Parkinson/Parkinson-Syndrom), Angstzustände, Erregung, Schlafstörungen, Hypomanie oder Manie, Persönlichkeitsstörungen, Aggressivität, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Depersonalisation, Depressionsverstärkung, Alpträume

Gelegentlich: Aktivierung psychotischer Symptome

Nicht bekannt: 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).

Zentralnervensystem

Sehr häufig: (besonders zu Beginn der Behandlung) Tremor, Schwindel, Kopfschmerzen, Myoklonien

Häufig:

Parästhesien (Taubheitsgefühl, Kribbeln), Sprachstörungen, Delir, Muskelschwäche, Muskelhypertrophie

Gelegentlich: zerebrale Krampfanfälle, Ataxie, Akathisie, Dyskinesien

Sehr selten: EEG-Veränderungen, Polyneuropathien, Hyperpyrexie

Vegetativum (anticholinerge Wirkungen)

Sehr häufig: (besonders zu Beginn der Behandlung) Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Schwitzen, Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Obstipation, Miktionsstörungen

Häufig:

Hitzewallungen, Mydriasis
Sehr selten: Glaukomanfälle (insbesondere bei Patienten mit engem Kammerwinkel), Harnsperre

Kardiovaskuläres System

Sehr häufig: (besonders zu Beginn der Behandlung) Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie
Häufig: klinisch nicht relevante EKG-Veränderungen (T- und ST-Streckenveränderungen), Palpitationen

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten

Gelegentlich: Kollapszustände, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckanstieg

Sehr selten: Reizleitungsstörungen (QRS-Verbreiterung und PQ-Verlängerung, Schenkelblock), Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: (insbesondere zu Beginn der Behandlung) Darmträgheit, Obstipation, Übelkeit

Häufig: Erbrechen, abdominale Beschwerden, Diarrhoe, Anorexie, Geschmacksstörungen, Durstgefühl

Gelegentlich: paralytischer Ileus

Leber und Gallengangsystem

Sehr häufig: (insbesondere zu Beginn der Behandlung) passagerer Anstieg der Leberenzymaktivitäten

Gelegentlich: klinisch relevante Leberfunktionsstörungen

Sehr selten: Hepatitis auch in Verbindung mit einem Ikterus

Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: allergische Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria), Pruritus, Photosensibilität

Sehr selten: lokale oder generalisierte Ödeme, Haarausfall

Endokrines System

Sehr häufig: (insbesondere zu Beginn der Behandlung) Zunahme des Körpergewichtes, sexuelle Funktionsstörungen (Abnahme von Libido und Potenz)

Häufig: Galaktorrhoe, Gynäkomastie

Sehr selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Hypersensitivitätsreaktionen

Sehr selten: allergische Alveolitis mit und ohne Eosinophilie, anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen mit arterieller Hypotonie

Hämatopoese

Gelegentlich: Veränderungen des Blutbildes, meist in Form von Leukozytopenien

Sehr selten: Eosinophilie, Thrombozytopenie, Agranulozytose teilweise in Verbindung mit Purpura

Sinnesorgane

Häufig: Geschmacksstörungen, Tinnitus

Weitere Nebenwirkungen

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

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.

Hinweise für besondere Patientengruppen

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

– Bei älteren Patienten und Patienten mit einem hirnanorganischen Psychosyndrom ist die Auslösung eines pharmakogenen Delirs möglich, das häufig in der Nacht auftritt. Nach Absetzen der Behandlung mit Clomipramin 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 weist eine erhebliche akute Toxizität auf. Gefährdet sind vornehmlich Kinder und insbesondere Kleinkinder. Es ist zu bedenken, dass bereits der übliche Bedarf für 1–2 Wochen potentiell letal sein kann.

Symptome einer Intoxikation

Die Symptome einer Intoxikation sind grundsätzlich dieselben wie unter anderen trizyklischen Antidepressiva, sie treten innerhalb von 4 h nach Einnahme auf und sind nach 24 h voll ausgeprägt. Wegen der langen Halbwertszeiten und des enterohepatischen Kreislaufes, dem trizyklische Antidepressiva unterliegen, sind intoxizierte Personen über einen Zeitraum von 4–6 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, Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Atemstillstand) und das kardiovaskuläre System (Hypotonie, Sinustachykardie, EKG-Veränderungen wie QRS-Verbreiterung, PR-Verlängerung, ST-Streckenveränderun-

gen, T-Abflachung, ventrikuläre Arrhythmien), sonstige Symptome (Atemdepression, Zyanose, Erbrechen, Fieber, Mydriasis, Schwitzen, Oligurie, Anurie) können hinzutreten.

Therapie einer Intoxikation

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

– gilt nur für **Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten**

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. -laktat 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/h 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. Dabei antagonisieren 0,5 mg Atropin etwa 1 mg Physostigmin.

Eine klinisch-toxikologische Untersuchung von Blut bzw. Plasma, Urin und erster Magenspüllüssigkeit wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
 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 (M₁ und M₂), Histaminrezeptoren (H₁ stärker als H₂), an α -Adrenorezeptoren (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 h erreicht bzw. nach 5–8 h für die Retardform. Die höchsten Plasmakonzentrationen des Metaboliten N-Desmethylclomipramin zeigen sich nach 4–14 h. 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 > 1 werden (bis zu 3,7), aber auch < 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 Clomipraminbase, 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 entsprechen.

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 Stellen 10 und 11 sowie an den beiden aromatischen Ringen mit nachfolgender Glucuronidierung ein. Die letzteren Folge-metaboliten sind stellungs-mäßig nicht näher identifiziert.

Die Mittelwerte der Plasmahalbwertszeiten betragen nach oraler, intramuskulärer oder intravenöser Gabe 20–26 h und können bei Überdosierungen deutlich verlängert sein. Die Mittelwerte der Plasmahalbwertszeiten von N-Desmethylclomipramin betragen 37–43 h. Die Ausscheidung von Clomipramin und seinen Metaboliten erfolgt zu ²/₃ renal, zu ¹/₃ fäkal. Die Plasma-Clearance beträgt etwa 0,65 l · h⁻¹ · kg⁻¹.

Bei Fällen klinischer Intoxikation mit Clomipramin wurden Plasmakonzentrationen über 0,4–0,6 µg/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 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

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K29/32, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Talkum.

Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Polyacrylat-Dispersion 30 %, Hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Eisen(III)-oxid, Titandioxid, Macroglglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
4 Jahre

Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
20 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten

Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten
20 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
30918.01.00

Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten
53952.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten
Datum der Erteilung der Zulassung:
29. April 1994

Datum der Verlängerung der Zulassung:
12. Juli 2000

Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten
Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Juni 2003

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten und Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten

● Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten

Eine im Jahr 1988 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Clomipramin nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

| | Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|-------------------|--|----------------------------|
| C_{max} [ng/ml] | 18,19 ± 4,98 | 19,44 ± 6,09 |
| t_{max} [h] | 5,67 ± 2,53 | 5,79 ± 1,67 |
| AUC [h × ng/ml] | 341,31 ± 106,36 | 374,40 ± 115,60 |

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von Desmethylclomipramin nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

| | Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|-------------------|--|----------------------------|
| C_{max} [ng/ml] | 5,91 ± 1,82 | 5,94 ± 1,90 |
| t_{max} [h] | 18,42 ± 21,36 | 20,67 ± 16,17 |
| AUC [h × ng/ml] | 236,70 ± 143,61 | 232,99 ± 148,01 |

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Clomipramin 91,16 % und für Desmethylclomipramin 101,6 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

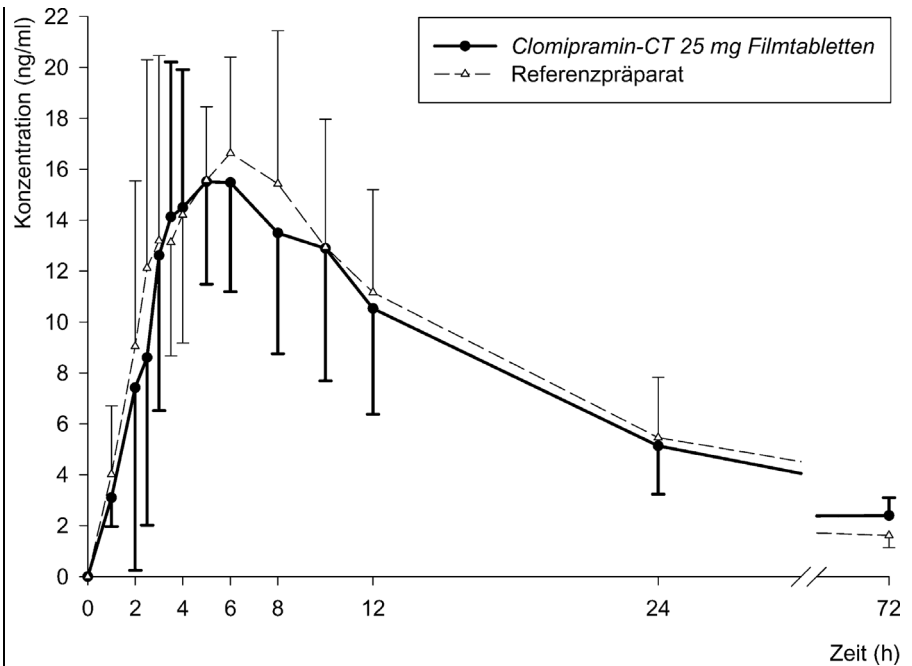


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Clomipramin nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat.

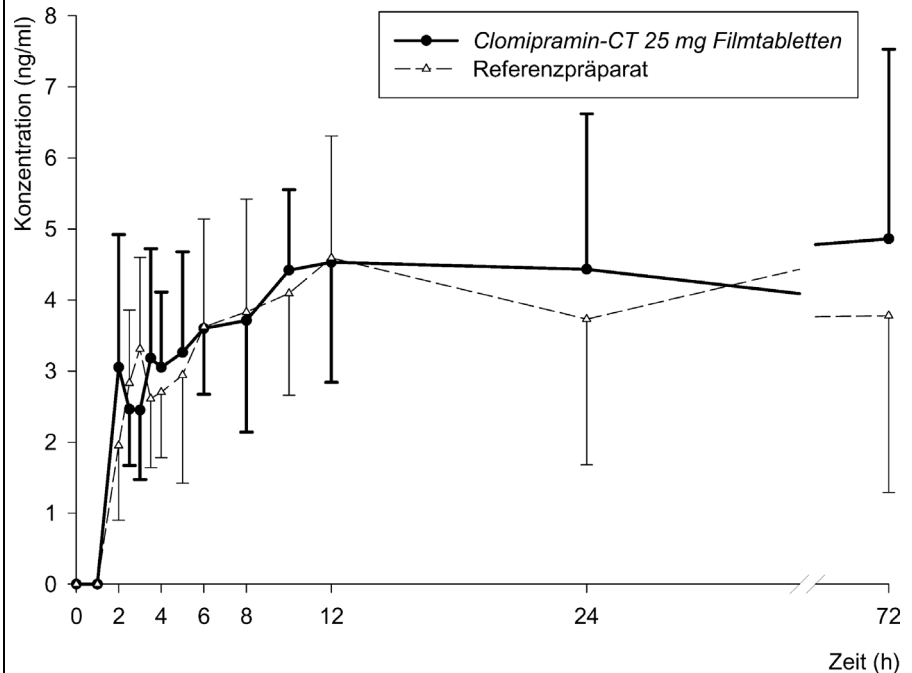


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Desmethylclomipramin nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat.

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten und Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten

● Clomipramin-CT 75 mg Retard-tabletten

Eine im Jahr 1998 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Clomipramin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat:

| | <i>Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten</i> (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|-------------------|--|-------------------------------|
| C_{max} [ng/ml] | 37,5 ± 20,1 | 40,2 ± 21,5 |
| t_{max} [h] | 5,7 ± 2,5 | 6,9 ± 2,3 |
| AUC [h × ng/ml] | 577,0 ± 317,0 | 640,0 ± 335,0 |

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildungen 3 und 4

Pharmakokinetische Parameter von Desmethyldomipramin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat:

| | <i>Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten</i> (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|-------------------|--|-------------------------------|
| C_{max} [ng/ml] | 42,3 ± 25,7 | 48,9 ± 32,3 |
| t_{max} [h] | 9,4 ± 6,3 | 8,0 ± 4,7 |
| AUC [h × ng/ml] | 771,0 ± 501,0 | 899,0 ± 594,0 |

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildungen 5 und 6 auf Seite III

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Clomipramin 90,15 % und für Desmethyldomipramin 85,76 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

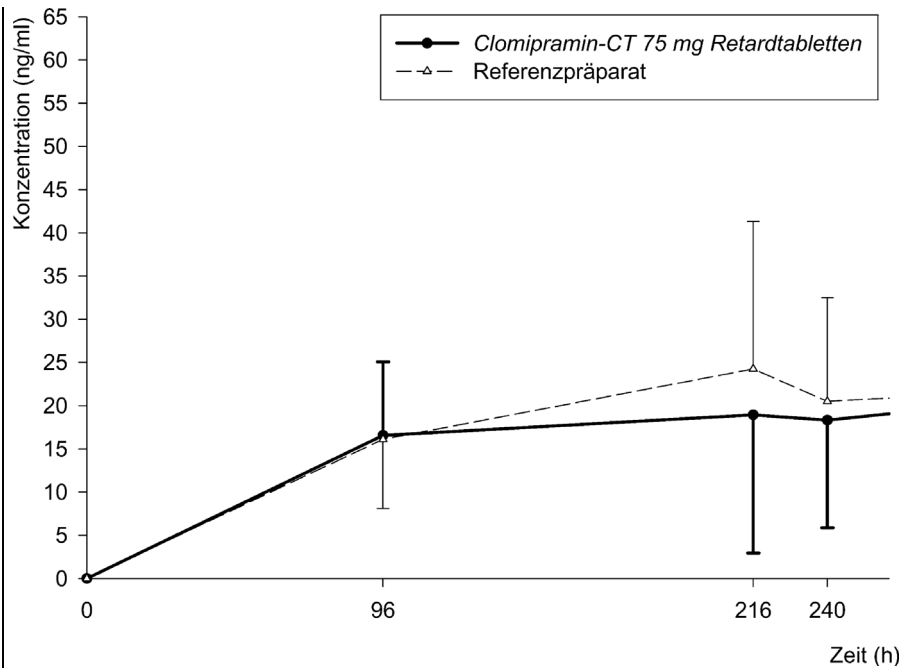


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Clomipramin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat (Zeitintervall 0–260 h).

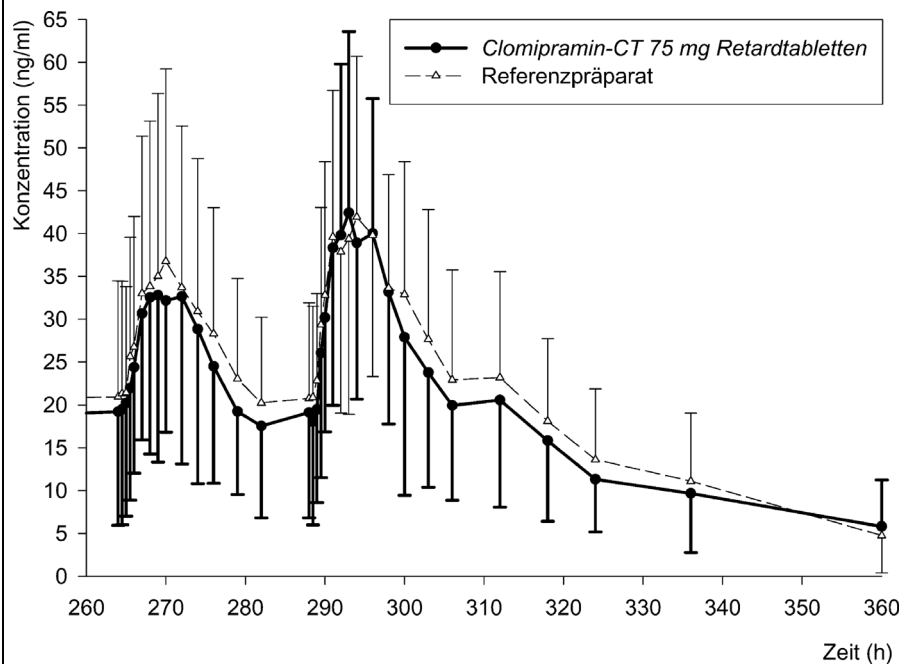


Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Clomipramin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat (Zeitintervall 260–360 h).

**Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von
Clomipramin-CT 25 mg Filmtabletten und Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten**

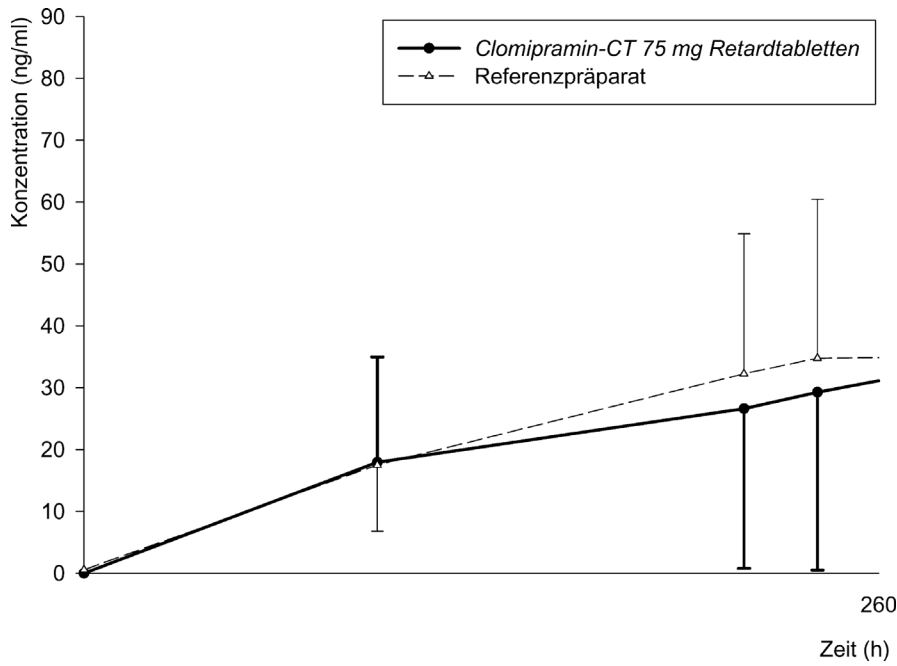


Abb. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Desmethylclomipramin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat (Zeitintervall 0–260 h).

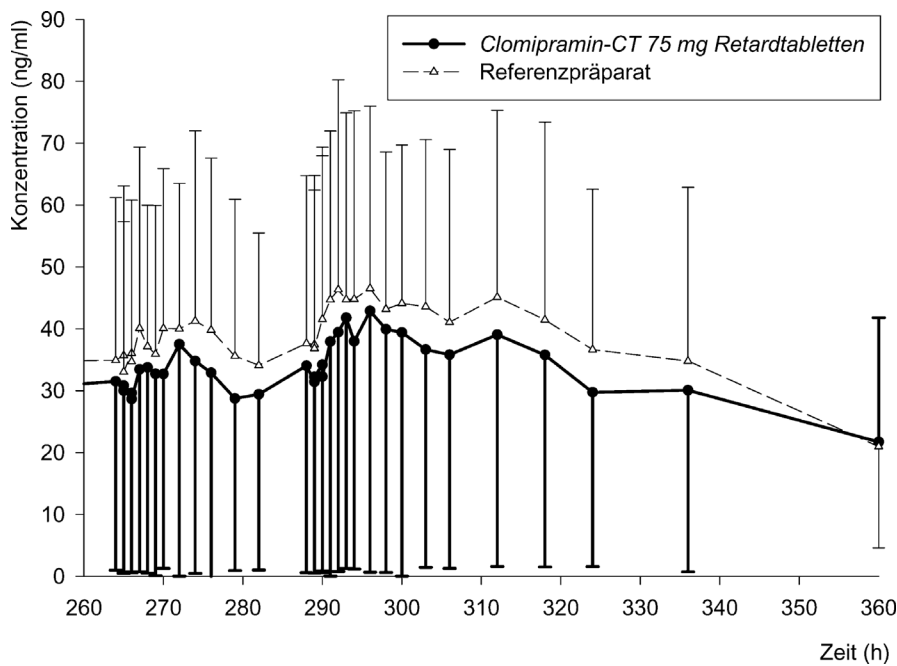


Abb. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Desmethylclomipramin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Clomipramin-CT 75 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat (Zeitintervall 260–360 h).