

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anafranil 25 mg – Dragees

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Anafranil 25 mg Dragees: 1 Dragee enthält 25 mg Clomipramin-Hydrochlorid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Dragee enthält

Laktose-Monohydrat 15 mg

Saccharose 16,5 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Hellgelbes, rundes, bikonvexes Dragee

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Anafranil 25 mg – Dragees werden angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

#### Erwachsene

Behandlung von depressiven Zuständen verschiedener Ätiologie

Zwangssyndrome

Phobien und Panikerkrankungen

Kataplexie bei Narkolepsie

#### Kinder und Jugendliche (5-18 Jahre)

Zwangsstörungen

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Art der Anwendung (oral oder parenteral) richtet sich nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten.

Die Dragees sollen mit etwas Flüssigkeit zu oder nach den Mahlzeiten eingenommen und unzerkaut geschluckt werden.

Bevor die Behandlung mit Anafranil begonnen wird muss eine eventuell vorliegende Hypokaliämie behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der Dosierungsmodus ist individuell zu bestimmen und dem Krankheitszustand anzupassen. Grundsätzlich muss versucht werden, mit möglichst niedrigen Dosen und einer vorsichtigen Dosissteigerung einen optimalen Effekt zu erzielen.

Um einen Rückfall zu vermeiden soll, nachdem eine Reaktion erreicht wurde, die Erhaltungstherapie mit der optimalen Dosis fortgesetzt werden. Patienten mit wiederkehrender Depression in der Anamnese benötigen über einen längeren Zeitraum eine Erhaltungstherapie. Die Dauer der Erhaltungstherapie und die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung müssen in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Während der Behandlung mit Anafranil müssen die Patienten bezüglich Wirkung und Verträglichkeit sorgfältig überwacht werden, vor allem mit Rücksicht auf mögliche QT-Streckenverlängerung und serotonerge Nebenwirkungen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, die die QT-Strecke verlängern und serotonergen Medikamenten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) geboten.

Wegen möglicher Absetzsymptome soll ein abruptes Absetzen der Anafraniltherapie vermieden werden. Daher muss nach regelmäßiger Anwendung die Dosierung über einen längeren Zeitraum ausschleichend abgesetzt werden. Während die Anafraniltherapie abgesetzt wird muss der Patient sorgfältig überwacht werden.

Anafranil retard Filmtabletten und Anafranil Dragees können untereinander austauschbar, in äquivalenten Dosen angewendet werden.

## Erwachsene

### Depressionen, Zwangssyndrome und Phobien

Initial 1 Dragee zu 25 mg 1x täglich (vorzugsweise abends). Bei Patienten (ältere Patienten werden in einem eigenen Abschnitt, siehe unten, erwähnt), die besonders stark auf trizyklische Antidepressiva ansprechen, wird eine Initialdosis von 1 Dragee zu 10 mg 1 x täglich empfohlen. Stufenweise Erhöhung der Tagesdosis über einen Zeitraum von 2 Wochen (abhängig von der Verträglichkeit) auf bis zu 100 – 150 mg Anafranil pro Tag, z.B. um jeweils 25 mg im Abstand von einigen Tagen bis zu 4-6 Dragees zu 25 mg oder 2 Retard-Filmtabletten zu 75 mg im Laufe der 2. Behandlungswoche. In schweren Fällen kann diese Dosis bis maximal 250 mg/Tag gesteigert werden. Nach deutlicher Besserung Übergang auf eine Tageserhaltungsdosis von durchschnittlich 2-4 Dragees zu 25 mg oder 1 Retard-Filmtablette zu 75 mg.

### Panikattacken, Agoraphobie

Initial 1 Dragee zu 10 mg täglich. Entsprechend der Verträglichkeit Steigerung der Dosis bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung. Die erforderliche Tagesdosis ist individuell sehr unterschiedlich und liegt zwischen 25 und 100 mg. Sie kann gegebenenfalls auf 150 mg erhöht werden. Es ist empfehlenswert, die Therapie nicht vor Ablauf von 6 Monaten abubrechen und während dieser Zeit die Erhaltungsdosis langsam abzubauen. Bei der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva gilt es zu bedenken, dass Patienten mit Panikstörungen im Vergleich zu depressiven Patienten empfindlicher auf das Auftreten von Nebenwirkungen reagieren. Insofern sollte eine besonders vorsichtige Einstellung erfolgen.

Bei Patienten mit Kataplexie bei Narkolepsie werden initial 25 mg Anafranil täglich verabreicht. Danach erfolgt eine stufenweise Erhöhung der Dosis (bis maximal 75 mg/Tag) bis zum Erreichen einer zufriedenstellenden Wirkung.

#### Dosierung und Anwendung bei speziellen Patientengruppen

##### Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten sprechen im Allgemeinen stärker auf Anafranil an, als Patienten mittlerer Altersstufen. Anafranil soll bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet und die Dosis vorsichtig erhöht werden.

Beginn mit 1 Dragee zu 10 mg pro Tag. Allmähliche Steigerung der Dosis bis zu einer Optimaldosis von täglich 30-50 mg, die nach etwa 10 Tagen erreicht sein sollte. Die optimale Tagesdosis wird bis zum Abschluss der Behandlung beibehalten.

##### Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche (siehe auch Abschnitt 4.4)

Jugendliche sprechen im Allgemeinen stärker auf Anafranil an, als Patienten mittlerer Altersstufen. Anafranil soll bei Jugendlichen mit Vorsicht angewendet und die Dosis vorsichtig erhöht werden.

##### Zwangsstörungen

Beginn mit 1 Dragee zu 10 mg pro Tag. Steigerung der Tagesdosis im Verlauf von 10 Tagen auf 20 mg bei 5-7-jährigen, auf 20-50 mg bei 8-14-jährigen, auf 50 mg und mehr bei über 14 Jahre alten Patienten.

Für Kinder unter 5 Jahren liegen keine Erfahrungen mit Clomipramin vor.

##### Nierenfunktionseinschränkung

Anafranil soll bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4)

##### Leberfunktionseinschränkung

Anafranil soll bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4)

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere trizyklische Antidepressiva aus der Gruppe der Dibenzazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Clomipramin darf nicht gleichzeitig oder weniger als 21 Tage vor oder nach einer Behandlung mit MAO-Hemmern verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.5). Auch eine gleichzeitige Verabreichung mit selektiven, reversiblen MAO-A-Hemmern wie Moclobemid ist kontraindiziert.
- Frischer Herzinfarkt
- Herzrhythmusstörungen
- Verlängerung des QTc-Intervalls
- Engwinkelglaukom
- akutes Harnverhalten
- schwere Lebererkrankungen

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

##### **Anaphylaktischer Schock**

Es wurden Einzelfälle von anaphylaktischem Schock berichtet.

##### **Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung**

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden.

Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt.

Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Anafranil verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten.

Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, sollte im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden.

Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die unter Depressionen leiden, können sich unabhängig von der Einnahme von Antidepressiva die Depression verschlimmern bzw. die Selbstmordgefährdung oder andere psychiatrische Symptome verstärken. In Kurzzeitstudien zeigte sich bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ein erhöhtes Risiko zur Selbstmordgefährdung während der Behandlung von depressiven oder anderen psychiatrischen Störungen mit Antidepressiva.

Bei einer Dosisänderung einschließlich eines Therapieabbruches müssen diese Symptome, vor allem wenn sie ausgeprägt sind oder plötzlich auftreten oder nicht zur Grundsymptomatik der Krankheit gehören, bei diesen Patienten besonders berücksichtigt werden (siehe „Behandlungsbeendigung“ im selben Abschnitt). Anafranil darf nur in der kleinsten notwendigen Menge verschrieben werden und die Patienten müssen sorgfältig begleitet werden um die Gefahr einer Überdosierung zu vermeiden. Im Fall von Überdosierungen wurden im Zusammenhang mit Anafranil weniger Todesfälle berichtet als für andere trizyklische Antidepressiva.

### **Andere psychiatrische Wirkungen**

Bei vielen Patienten mit Panikattacken treten zu Beginn der Behandlung mit Clomipramin verstärkte Angstsymptome auf (siehe Abschnitt 4.2). Diese paradoxe Zunahme der Angst ist während der ersten Behandlungstage besonders ausgeprägt und lässt im Allgemeinen im Laufe von 2 Wochen nach.

Gelegentlich wurde bei schizophrenen Patienten während der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva eine Aktivierung von Psychosen beobachtet.

Bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen ist während einer Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva ein Umschlag der Depression in eine Hypomanie oder Manie möglich. In solchen Fällen können eine Dosisreduktion oder das Absetzen des Präparates sowie die Gabe antimaniisch wirkender Pharmaka erforderlich werden. Bei Bedarf kann nach Abklingen solcher Episoden die Behandlung mit Anafranil in niedriger Dosierung wieder aufgenommen werden.

Trizyklische Antidepressiva können bei disponierten Patienten pharmakogene (deliröse) Psychosen hervorrufen, die besonders nachts auftreten und nach Absetzen des Medikamentes innerhalb weniger Tage abklingen.

### **Herz- und Kreislaufstörungen**

Bei Patienten mit Herz-Kreislaufstörungen, insbesondere mit Herz-Kreislaufinsuffizienz, Reizleitungsstörungen (z.B. AV-Block I. – III. Grades) oder Arrhythmien in der Anamnese sollten trizyklische Antidepressiva mit Vorsicht angewendet werden. Kontrollen der kardiovaskulären Funktionen und des EKGs sind in diesen Fällen angezeigt.

Es besteht möglicherweise das Risiko einer Verlängerung des QTc Intervalls und des Auftretens von Torsades de pointes bei Verabreichung von suprathérapeutischen Dosen oder bei Vorliegen von suprathérapeutischen Plasmakonzentrationen von Clomipramin, wie sie im Falle einer gleichzeitigen Gabe mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmern (SNaRIs) auftreten können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Daher dürfen Arzneimittel, die zu einer Kumulation von Clomipramin führen können oder den QTc-Intervall verlängern, nicht gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Es ist erwiesen, dass Hypokaliämie einen Risikofaktor für die Verlängerung des QTc Intervalls und für das Auftreten von Torsades de pointes darstellt. Deshalb muss im Falle einer vorliegenden Hypokaliämie diese vor Beginn der Behandlung mit Anafranil behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Vor Beginn der Behandlung ist eine Blutdruckkontrolle angezeigt, da Hypotoniker und kreislaunlabile Patienten mit Blutdruckabfall reagieren können.

### **Serotonin-Syndrom**

Da es zum Auftreten eines Serotonin-Syndroms kommen kann sollten die empfohlenen Dosisempfehlungen eingehalten werden. Serotonin-Syndrome sind z.B. Hyperpyrexie, Myoklonus, Agitation, Krämpfe, Delirium und Koma und können möglicherweise bei gleichzeitiger Verabreichung von Clomipramin und serotonergen Medikamenten wie SSRIs und SNaRIs, trizyklischen Antidepressiva oder Lithium auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Vor und nach einer Behandlung mit Fluoxetin ist eine Wash-out Phase von 2-3 Wochen erforderlich.

### **Krämpfe**

Es ist bekannt, dass trizyklische Antidepressiva die Krampfschwelle herabsetzen. Deshalb sollte Anafranil bei Epilepsiepatienten und bei Patienten mit anderen prädisponierenden Faktoren, wie z.B. bei Gehirnverletzungen verschiedenster Ursache, gleichzeitiger Anwendung von Neuroleptika und auch während des Entzugs von Alkohol oder Arzneimitteln mit antikonvulsiven Eigenschaften (z.B. Benzodiazepine) mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Es scheint ein Zusammenhang zwischen der Dosishöhe und dem Auftreten von Krampfanfällen zu bestehen. Deshalb sollte die Gesamt-Tagsdosis von Anafranil nicht überschritten werden.

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

### **Anticholinerge Wirkungen**

Aufgrund der anticholinergen Eigenschaften sollte Anafranil bei Patienten mit erhöhtem intraokularem Druck, Engwinkelglaukom oder Miktionsstörungen infolge Abflussbehinderungen (z.B. bei Prostataerkrankungen) in der Anamnese nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eine verminderte Tränensekretion und eine zähere Schleimabsonderung als Folge der anticholinergen Wirkung von trizyklischen Antidepressiva können bei Patienten, die Kontaktlinsen tragen, das Epithel der Cornea schädigen.

### **Spezielle Patientengruppen**

Vorsicht ist bei der Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva an Patienten mit schweren Lebererkrankungen und Tumoren des Nebennierenmarks (z.B. Phäochromozytom, Neuroblastom) angezeigt. Es kann bei diesen Patienten zu einer hypertensiven Krise kommen.

Bei Patienten mit Hyperthyreose bzw. bei gleichzeitiger Einnahme von Schilddrüsenpräparaten ist Vorsicht geboten, da durch die anticholinerge Wirkung generell mit verstärkten unerwünschten kardialen Effekten zu rechnen ist.

Bei Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberenzym Spiegel und der Nierenfunktion empfohlen.

Bei Patienten, die unter chronischer Obstipation leiden, ist bei der Anwendung von Anafranil äußerste Vorsicht geboten, da es vor allem bei älteren und bettlägerigen Personen zu einem paralytischen Ileus kommen kann.

Trizyklische Antidepressiva können bei älteren Patienten pharmakogene (deliröse) Psychosen hervorrufen, die besonders nachts auftreten und nach Absetzen des Medikamentes innerhalb weniger Tage abklingen.

Kontrollen der kardiovaskulären Funktionen und des EKGs sind bei älteren Patienten angezeigt.

Bei längerer Verabreichung trizyklischer Antidepressiva kann Zahnkaries häufiger als gewöhnlich auftreten. Eine regelmäßige zahnärztliche Kontrolle während einer Langzeitbehandlung ist daher anzuraten.

Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung, sowie kognitive Entwicklung und Entwicklung des Verhaltens liegen nicht vor.

### **Blutbild**

Obwohl über Veränderungen des weißen Blutbildes nur vereinzelt berichtet wurde, sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden und auf das Auftreten von Fieber, Angina oder anderen Symptomen, wie sie bei grippalen Infekten vorkommen geachtet werden, vor allem in den ersten Monaten nach Behandlungsbeginn bzw. während länger andauernder Behandlung.

### **Anästhesie**

Vor Eingriffen unter Voll- oder Lokalanästhesie ist der Anästhesist über die Therapie mit Anafranil zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

### **Beendigung der Behandlung**

Ein plötzliches Absetzen der Medikation sollte wegen möglicher Nebenwirkungen vermieden werden. Wenn eine Beendigung der Behandlung notwendig ist, sollte dies ausschleichend erfolgen, so schnell als möglich aber unter Beachtung der Tatsache, dass ein plötzlicher Abbruch ernsthafte Auswirkungen haben kann (siehe Abschnitt 4.8).

### **Laktose- und Saccharoseunverträglichkeit**

Anafranil 25 mg Dragees enthalten Laktose-Monohydrat und Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel, Galactosämie, oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrose-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

### **Wechselwirkungen, die zu einer Gegenanzeige führen**

#### **MAO-Hemmer**

Soll Clomipramin nach einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden, muss unbedingt ein Intervall von mindestens 21 Tagen eingehalten werden, da sonst schwerwiegende Nebenwirkungen (u.a. hypertensive Krise, Hyperpyrexie und Serotonin-Syndrom mit Myoklonus, Konvulsionen, Delirium und Koma) auftreten können. Dieselbe Vorsichtsmaßnahme ist geboten, wenn MAO-Hemmer im Anschluss an eine Clomipramin-Therapie verabreicht werden sollen. In beiden Fällen sollte sowohl die Anafranil- als auch die MAO-Hemmer-Dosis zu Beginn möglichst niedrig gewählt werden und dann langsam stufenweise unter genauer Überwachung erhöht werden, bis der Patient optimal eingestellt ist (siehe Abschnitt 4.3).

Es gibt Anzeichen dafür, dass Anafranil schon 24 Stunden nach einem reversiblen MAO-A-Hemmer (wie Moclobemid) verabreicht werden kann. Das therapiefreie Intervall von 21 Tagen muss aber eingehalten werden, wenn der MAO-A-Hemmer nach der Verabreichung von Anafranil verwendet werden soll. MAO-Hemmer wie Moclobemid sind als CYP2D6-Hemmer für die gleichzeitige Behandlung mit Anafranil nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3)

### **Wechselwirkungen, bei denen eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird**

#### **Antiarrhythmika**

Antiarrhythmika (wie Chinidin und Propafenon) sollten als starke CYP2D6-Hemmer nicht gleichzeitig mit trizyklischen Antidepressiva angewendet werden.

#### **Diuretika**

Die Anwendung von Diuretika kann zu Hypokaliämie führen, was in der Folge zur Verlängerung des QTc-Intervalls und zu Torsade de pointes führen kann. Daher sollte eine Hypokaliämie vor Beginn der Verabreichung von Anafranil behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### **Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs)**

SSRIs sind starke CYP2D6-Hemmer (wie Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin), CYP1A2-Hemmer und CYP2C19-Hemmer (Fluvoxamin) und können die Plasmakonzentration von Clomipramin mit entsprechenden Nebenwirkungen steigern. Plasmaspiegel von Clomipramin können durch gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin auf das 4-fache gesteigert werden (N-Demethylclomipramin kann auf die Hälfte absinken). Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Die gleichzeitige Verabreichung von selektiven SSRIs kann zu additiven Wirkungen auf das serotonerge System führen.

#### **Serotonerge Arzneimittel**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clomipramin und serotonergen Arzneimitteln wie SSRIs, SNARIs (Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer) trizyklischen Antidepressiva oder Lithium kann ein Serotonin-Syndrom auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Vor und nach einer Behandlung mit Fluoxetin ist ein Abstand von zwei bis drei Wochen einzuhalten.

## **Wechselwirkungen, die zu beachten sind**

### **Wechselwirkungen, die die Wirkung von Anafranil verstärken**

Die gleichzeitige Verabreichung von CYP2D6-Hemmern kann zu einem Anstieg der Konzentration beider wirksamer Komponenten führen; bei Patienten, die Debrisoquin/Spartein besonders stark metabolisieren bis zum 3fachen. Außerdem können diese Patienten zum Langsam-Metabolisierungstyp geändert werden. Die gleichzeitige Anwendung von CYP1A2-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmern kann die Clomipramin-Konzentration erhöhen und die N-Demethylclomipramin-Konzentration senken ohne die gesamtpharmakologische Wirkung zu beeinflussen.

### **Terbinafin**

Orales Antimykotikum, Terbinafin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Anafranil und Terbinafin, einem starken CYP2D6 Inhibitor, kann es zu einer erhöhten Exposition und Akkumulation von Clomipramin und seiner N-Demethyl-Metabolite kommen. Daher können Dosisanpassungen von Anafranil notwendig sein, wenn es gleichzeitig mit Terbinafin angewendet wird.

### **Cimetidin**

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin, einem Histamin<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>)-Rezeptor Antagonisten, (Hemmer von verschiedenen P<sub>450</sub>-Enzymen, einschließlich CYP2D6 und CYP3A<sub>4</sub>) kann die Plasmaspiegel von trizyklischen Antidepressiva erhöhen, daher sollte die Dosis der Trizyklika reduziert werden.

### **Orale Kontrazeptiva**

Wechselwirkungen zwischen langfristig eingenommenen oralen Kontrazeptiva (15 oder 30 mcg Ethinylestradiol täglich) und Anafranil (25 mg täglich) sind nicht bekannt. Estrogene hemmen CYP2D6, das Hauptenzym beim Abbau von Clomipramin, nicht. Daher ist auch keine Wechselwirkung zu erwarten. Trotzdem kam es in einigen wenigen Fällen unter hohen Estrogendosen (50 mcg täglich) und dem Trizyklikum Imipramin zu einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen und zu einer verstärkten Wirkung von Imipramin. Ob es auch unter Clomipramin und niedrigeren Dosen an Estrogen zu ähnlichen Wirkungen kommt, ist nicht bekannt. Trotzdem sollte die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva bei gleichzeitiger Einnahme von höheren Estrogendosen (50 mcg täglich) genau beobachtet werden, damit die Dosis im Bedarfsfall entsprechend angepasst werden kann.

### **Antipsychotika**

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika (wie Phenothiazine) kann zu einem erhöhten Plasmaspiegel der trizyklischen Antidepressiva und damit zu einer niedrigen Schwelle für Krampfanfälle und zu Spasmen führen. Eine Kombination mit Thioridazin kann schwere Arrhythmien hervorrufen.

### **Methylphenidat**

Methylphenidat (wie Ritalin) kann die Plasmakonzentration von trizyklischen Antidepressiva durch Hemmung des Metabolismus erhöhen. Daher muss die Dosis der trizyklischen Antidepressiva in solchen Fällen reduziert werden.

### **Valproate**

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat mit Clomipramin kann zu einer Inhibierung der CYP2C und/oder UGT Enzyme führen, wodurch der Serumspiegel von Clomipramin und Desmethylclomipramin ansteigt.

### **Grapefruit, Grapefruitsaft oder Cranberrysaft**

Die gleichzeitige Verabreichung von Anafranil mit Grapefruit, Grapefruitsaft und Cranberrysaft kann die Plasmakonzentration von Clomipramin erhöhen.

### **Wechselwirkungen, die die Wirkung von Anafranil vermindern**

#### **Rifampicin**

Rifampicin (CYP3A- und CYP2C-Induktor) kann die Plasmakonzentration von Clomipramin vermindern, wie die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die als Cytochrom P450-Induktoren bekannt sind, vor allem CYP3A4, CYP2C19, beschleunigen den Abbau von Anafranil und vermindern dadurch die Wirksamkeit.

#### **Antikonvulsiva**

Antikonvulsiva (CYP3A- und CYP2C-Induktor) (wie Barbiturate, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) können die Plasmakonzentration von Clomipramin vermindern, wie die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die als Cytochrom P450-Induktoren bekannt sind, vor allem CYP3A4, CYP2C19, beschleunigen den Abbau von Anafranil und vermindern dadurch die Wirksamkeit.

#### **Zigarettenrauchen**

Bekanntes CYP1A2-Induktoren (wie Nikotin/Bestandteile von Zigarettenrauch) senken die Plasmakonzentration von trizyklischen Antidepressiva. Bei Rauchern ist die Plasmakonzentration von Clomipramin nur halb so hoch wie bei Nichtrauchern (keine Veränderung in Bezug auf N-Demethylclomipramin)

#### **Colestipol und Cholestyramin**

Die gleichzeitige Verabreichung von Ionenaustauscherharzen wie Cholestyramin oder Colestipol kann den Plasmaspiegel von Clomipramin erniedrigen. Es wird empfohlen die Gabe von Clomipramin und der Harze zu staffeln, so dass das Arzneimittel mindestens 2 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Verabreichung der Harze angewendet wird.

#### **Johanniskraut**

Während der Behandlung kann die gleichzeitige Anwendung von Anafranil und Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Clomipramin erniedrigen.

### **Wechselwirkungen, die andere Arzneimittel beeinflussen**

#### **Anticholinergika**

Auch die Wirkungen von anticholinergen Pharmaka (z.B. Phenothiazine, Antiparkinson-Mittel, Antihistaminika, Atropin, Biperiden) auf die Augen, das Zentralnervensystem, den Darmtrakt und die Blase können durch trizyklische Antidepressiva verstärkt werden.

#### **Antiadrenerg wirkende Arzneimittel**

Da trizyklische Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung von Clonidin, Guanethidin, Bethanidin, Reserpin und Alpha-Methyldopa vermindern oder aufheben können, sollten - falls erforderlich- Antihypertensiva eines anderen Wirkungstyps verwendet werden (z.B. Vasodilatoren, Beta-Blocker).

### **Zentraldämpfende Substanzen**

Trizyklische Antidepressiva können die Wirkung von Alkohol und anderen zentraldämpfenden Substanzen (z.B. Barbiturate, Benzodiazepine oder systemische Anästhetika) verstärken.

### **Sympathomimetika**

Die kardiovaskuläre Wirkung von Sympathomimetika wie Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin, Ephedrin und Phenylephrin (z.B. Lokalanästhetika, die Sympathomimetika enthalten) kann durch trizyklische Antidepressiva verstärkt werden.

### **Antikoagulanzen**

Einige trizyklische Antidepressiva können die blutgerinnungshemmende Wirkung von Coumarin-Derivaten wie Warfarin, durch Hemmung des Metabolismus (CYP<sub>2C9</sub>) verstärken. Clomipramin hemmt den Metabolismus von Antikoagulanzen wie Warfarin nicht. Trotzdem sollte die Blutgerinnung bei der Anwendung dieser Substanzklasse überwacht werden.

Clomipramin ist in vitro ( $K_i=2,2$  mikroM) und in vivo ein CYP<sub>2D6</sub>-Hemmer (Sparteinoxidation) und kann daher die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichten Substanzen erhöhen, die primär bei Schnellmetabolisierern durch CYP<sub>2D6</sub> abgebaut werden.

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

### **Frauen im gebärfähigen Alter**

Es gibt keine Daten, die besondere Empfehlungen für Frauen im gebärfähigen Alter unterstützen würden.

### **Schwangerschaft**

Es gibt nur eine begrenzte Anzahl an Daten zur Anwendung von Anafranil bei Schwangeren, die auf ein potentiell Risiko, den Fötus zu schädigen oder angeborene Missbildungen hervorzurufen, hindeuten. Anafranil darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Neugeborene, deren Mütter bis zur Geburt trizyklische Antidepressiva eingenommen hatten, zeigten in den ersten Stunden oder Tagen Entzugssymptome wie Atemstörungen, Lethargie, Koliken, erhöhte Reizbarkeit, Hypotonie oder Hypertonie, Zittern oder Krämpfe. Zur Vermeidung dieser Symptome sollte Anafranil - soweit vertretbar - mindestens 7 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin abgesetzt werden.

### **Stillzeit**

Da der Wirkstoff in die Muttermilch übertritt, sollte entweder abgestillt werden oder das Arzneimittel ausschleichend abgesetzt werden.

### **Fertilität**

Bei Ratten wurden bei oralen Dosen von bis zu 24mg/kg keine Beeinträchtigungen der Reproduktionsleistung, einschließlich männlicher und weiblicher Fertilität, beobachtet (siehe Abschnitt 5.3)

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

Dieses Arzneimittel hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die Anafranil verschrieben bekommen, müssen davor gewarnt werden, dass verschwommenes Sehen sowie andere Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit, Verschlechterung der Depression, Delirium usw. beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Treten diese Nebenwirkungen auf, dann darf der Patient keine Fahrzeuge lenken, Maschinen bedienen oder irgendetwas tun, das seine volle Konzentration erfordert. Die Patienten müssen ebenfalls davor gewarnt werden, dass Alkohol oder andere Drogen diese Nebenwirkungen verstärken können (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### 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 über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at> anzuzeigen.

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen stehen nicht immer in direktem Zusammenhang mit dem Plasmaspiegel oder der Dosis. Oft ist es schwierig, Nebenwirkungen von den Symptomen der zu behandelnden Krankheit (Depressionen) zu unterscheiden, wie bei Müdigkeit, Schlafstörungen, Erregung, Angstgefühlen, Obstipation, trockenem Mund.

Wenn schwere neurologische oder psychische Nebenwirkungen auftreten, sollte Anafranil abgesetzt werden.

Ältere Patienten reagieren besonders empfindlich auf anticholinerge, neurologische, psychische oder kardiovaskuläre Wirkungen. Ihre Fähigkeit zu metabolisieren und Medikamente auszuschcheiden kann vermindert sein. Dies kann zum Risiko von erhöhten Plasmaspiegeln bei therapeutischen Dosen führen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeitsangaben:

- sehr häufig:  $\geq 1/10$
- häufig:  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$

- gelegentlich:  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$
- selten:  $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$
- sehr selten:  $< 1/10.000$  (einschließlich Einzelfallmeldungen)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die aufgeführten Nebenwirkungen basieren sowohl auf Ergebnissen aus klinischen Prüfungen, als auch auf Meldungen nach der Zulassung.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Hypotonie.

#### Endokrine Erkrankungen

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

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Innere Unruhe, Libido- und Potenzstörungen.

Häufig: Verwirrtheit, Desorientiertheit, Halluzinationen (besonders bei geriatrischen Patienten und Parkinsonkranken), Angstzustände, Erregung, Schlafstörungen, Manie, Hypomanie, Aggressivität, Persönlichkeitsstörungen, verstärkte Depression, Schlaflosigkeit, Alpträume, Delirium, Nervosität

Gelegentlich: Aktivierung psychotischer Symptome.

Häufigkeit nicht bekannt: Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten (Fallberichte von Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten wurden während der Behandlung mit oder kurz nach Beendigung der Behandlung von Clomipramin berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4)).

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Myoklonien.

Häufig: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Sprachstörungen, Parästhesie, Hypertonie, Geschmacksstörungen (Störung des Geschmacksempfindens)

Gelegentlich: Krampfanfälle, Ataxie.

Sehr selten: EEG-Veränderungen, Neuroleptisch malignes Syndrom.

#### Augenerkrankungen

Sehr häufig: Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen.

Häufig: Mydriasis.

Sehr selten: Glaukom.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus.

### Herzerkrankungen

Häufig: Sinustachykardie, Palpitationen.

Gelegentlich: Arrhythmien

Sehr selten: Reizleitungsstörungen (z.B. QRS-Verbreiterung, verlängertes QT Intervall, PQ Veränderungen, Schenkelblock, Torsades de pointes bei vorliegender Hypokaliämie).

### Gefäßerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen, orthostatische Hypotonie.

Sehr selten: Hypotonie.

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Gähnen

Sehr selten: Allergische Alveolitis (Pneumonie) mit und ohne Eosinophilie.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, gastrointestinale Beschwerden, Diarrhoe, verminderter Appetit.

### Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis mit oder ohne Ikterus.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hyperhidrosis

Häufig: Allergische Hautreaktionen (Rash, Urtikaria), Photosensibilität, Pruritus.

Sehr selten: Haarausfall, Purpura.

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelschwäche, Muskelhypertonie

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Miktionsstörungen.

Sehr selten: Harnretention.

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Erektile Dysfunktion.

Häufig: Galaktorrhoe, Vergrößerung der Brustdrüsen.

### Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Müdigkeit

Sehr selten: Hyperpyrexie, Ödeme (lokal oder generalisiert)

### Untersuchungen

Sehr häufig: Gewichtszunahme

Häufig: klinisch irrelevante EKG-Veränderung beim Herzgesunden (z.B. T- und ST-Veränderungen), erhöhte Transaminasen.

Gelegentlich: Blutdrucksteigerung.

Sehr selten: Reizleitungsstörungen (z.B. QRS-Verbreiterung, verlängertes QT Intervall, PQ Veränderungen), anormales EEG.

#### Zusätzliche Nebenwirkungen aus Post-Marketing Spontanmeldungen

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen stammen aus Spontanmeldungen (Post-Marketing Erfahrungen) zu oralen oder i.m./i.v. Darreichungsformen von Anafranil. Da diese freiwillig aus einer Population unbekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, zuverlässig ihre Häufigkeit zu bestimmen.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit nicht bekannt: Serotonin Syndrom, extrapyramidale Störung (einschließlich Akathisie und tardiver Dyskinesia).

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Rhabdomyolyse (als eine Komplikation des malignen neuroleptischen Syndroms).

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufigkeit nicht bekannt: Fehlende Ejakulation, verzögerte Ejakulation

#### Untersuchungen

Häufigkeit nicht bekannt: Erhöhtes Blutprolaktin.

#### Klasseneffekte

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

#### Entzugssymptome

Die folgenden Symptome zeigen sich häufig nach plötzlichem Absetzen von Clomipramin oder nach Reduzierung der Dosis: Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Abdomen, Diarrhoe, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Angstgefühl. (siehe Abschnitt 4.4).

#### Geriatrische Population

Ältere Patienten sind besonders empfindlich für anticholinerge, neurologische, psychiatrische oder kardiovaskuläre Effekte. Ihre Fähigkeit Arzneimittel zu metabolisieren und zu eliminieren kann vermindert sein, was zum Risiko von erhöhten Plasmakonzentrationen bei therapeutischen Dosen führt.

### **4.9 Überdosierung**

Die Symptome bei einer Überdosierung mit Anafranil sind denen anderer trizyklischer Antidepressiva ähnlich und betreffen vor allem die Herztätigkeit und das Nervensystem.

Jede versehentliche Einnahme (unabhängig von der Menge) von Anafranil bei Kindern ist als sehr ernst anzusehen, da das möglicherweise tödlich sein kann.

#### Symptome:

Die ersten Anzeichen und Symptome einer Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva zeigen sich gewöhnlich innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme und erreichen ihr Maximum nach 24 Stunden. Bedingt durch eine verzögerte Resorption (anticholinerge Wirkung), eine lange Halbwertszeit und eine Wiederaufnahme über den enterohepatischen Kreislauf kann der Patient bis zu 4-6 Tagen gefährdet sein.

Folgende Symptome können auftreten:

*Zentralnervensystem:*

Schläfrigkeit, Stupor, Koma, Ataxie, Unruhe, Agitation, Hyperreflexie, Muskelstarre, Choreoathetose, Konvulsionen. Zusätzlich kann es zum Auftreten eines Serotonin-Syndroms (Hyperpyrexie, Myoklonus, Delirium und Koma) kommen.

*Herz-Kreislaufsystem:*

Hypotonie, Tachykardie, Arrhythmie, QTc-Verlängerung und Arrhythmien einschließlich Torsades de pointes, Überleitungsstörungen, Schock, Herzinsuffizienz. Sehr selten Herzstillstand.

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

Therapie:

Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar. Die Behandlung erfolgt daher symptomatisch.

Bei Verdacht auf Überdosierung mit Anafranil sind alle Personen, vor allem aber Kinder, sofort in ein Spital einzuweisen. Eine sorgfältige engmaschige Überwachung für mindestens 72 Stunden ist erforderlich.

Nach oraler Einnahme sollte, wenn der Patient bei Bewusstsein ist, versucht werden, künstliches Erbrechen herbeizuführen. Anderenfalls ist eine Magenspülung erforderlich. Beim Bewusstlosen sind vor der Magenspülung die Atemwege mittels Endotrachealtubus freizuhalten und es ist kein Erbrechen herbeizuführen. Diese Maßnahmen sind bis zu 12 Stunden oder auch noch länger nach Einnahme der Überdosis angezeigt, da die anticholinerge Wirkung des Arzneimittels die Magenentleerung verzögern kann. Aktivkohle sollte zur Verringerung der Resorption verabreicht werden.

Die Verabreichung von Physostigmin bei einer Überdosierung von Anafranil wird nicht empfohlen, da das Risiko des Auftretens von schwerer Bradykardie, Asystolen und epileptischen Anfällen besteht.

Dialyse und Hämodialyse sind wegen der geringen Plasmaspiegel von Clomipramin nicht effektiv.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

ATC-Code: No6AAo4

### Wirkmechanismus

Clomipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum, dessen Haupteigenschaft wahrscheinlich die Hemmung der neuronalen Rücknahme von im synaptischen Spalt freigesetztem Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) ist, wobei die Hemmung der 5-HT-Aufnahme die dominierende Wirkungskomponente darstellt. Clomipramin ist zusätzlich durch ein breites pharmakologisches Wirkungsspektrum charakterisiert, das  $\alpha_1$ -adrenolytische, anticholinerge, antihistaminische und antiserotonerge (5-HT -Rezeptor-blockierende) Eigenschaften umfasst.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Anafranil wirkt auf das gesamte depressive Syndrom, einschließlich der typischen Charakteristika wie psychomotorische Retardierung, depressive Verstimmung und Angstzustände. Die klinische Wirkung setzt gewöhnlich nach 2-3 Wochen Behandlung ein.

Clomipramin hat neben der antidepressiven Wirkung auch eine spezielle Wirkung auf Zwangssyndrome.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption:

Clomipramin wird nach oraler Verabreichung vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Die systemische Bioverfügbarkeit des unveränderten Clomipramins wird durch den First-Pass Effekt durch die Bildung des aktiven Metaboliten N-Demethylclomipramin zu 50% verringert.

Nach einer Einmalgabe von Anafranil 25 mg - Dragees und Anafranil 75 mg retard ist die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Clomipramin  $63.37 \pm 12.71$  ng/mL ( $T_{max}$   $4.83 \pm 0.39$  h) bzw.  $32.55 \pm 8.10$  ng/mL ( $T_{max}$   $9.00 \pm 1.81$  h). Die für die Behandlung von Depressionen empfohlene übliche Dosierung, nämlich 75 mg - verabreicht als 3x25 mg Anafranil Dragees pro Tag oder 1x75 mg Anafranil retard Filmtabletten pro Tag - zeigt steady-state Konzentrationen, die von etwa 20 bis 175 ng/ml reichen. Die steady-state Konzentrationen des aktiven Metaboliten N-Demethylclomipramin folgen dem gleichen Muster, sind jedoch bei einer Dosierung von 75 mg Anafranil pro Tag im Durchschnitt um 40-85% höher als die von Clomipramin.

### Verteilung:

Proteinbindung: 97,6%.

Clomipramin wird umfangreich im gesamten Körper verteilt mit einem Verteilungsvolumen von ca. 12-17 l/kg Körpergewicht.

Im Liquor beträgt die Konzentration etwa 2% der Plasmakonzentration.

Clomipramin tritt in Konzentrationen in die Muttermilch über, die der Plasmakonzentration ähnlich sind und es gelangt in die Plazenta.

### Biotransformation:

Der Abbau von Clomipramin erfolgt bevorzugt über eine Demethylierung zum aktiven Metaboliten N-Demethylclomipramin. N-Demethylclomipramin wird durch die verschiedenen P450-Enzyme, vor allem durch CYP3A4, CYP2C19 und CYP1A2 gebildet. Zusätzlich werden Clomipramin und N-Demethylclomipramin zu 8-Hydroxy-clomipramin und 8-Hydroxy-demethylclomipramin hydroxyliert. Die Hydroxylierung von Clomipramin erfolgt an Position 2 und N-Demethylclomipramin kann weiter demethyliert werden zu Di-Demethylclomipramin. Die 2- und 8-Hydroxy-Metaboliten werden vor allem als Glucuronide mit dem Harn ausgeschieden. Die Ausscheidung der aktiven Komponenten Clomipramin und N-Demethylclomipramin in Form von 2- und 8-Hydroxycloipramin wird durch CYP2D6 katalysiert.

#### Elimination:

Die mittlere Halbwertszeit für die Ausscheidung von Clomipramin aus dem Plasma beträgt 21 h, (Bereich 12-36 h), für Demethylclomipramin 36 h.

Ca. 2/3 einer Einmaldosis von Clomipramin werden in Form wasserlöslicher Konjugate mit dem Urin und etwa 1/3 mit den Fäzes ausgeschieden. Clomipramin wird zu etwa 2% und Demethylclomipramin wird zu etwa 0,5% der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

#### Nahrungsmittelleffekte:

Die Nahrung hat keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Clomipramin. Es kann ein leicht verzögerter Beginn der Absorption beobachtet werden, wenn Anafranil gleichzeitig mit Nahrung verabreicht wird.

#### Dosisproportionalität:

In einem Dosisbereich von 25 bis 150 mg hat der Wirkstoff eine Dosis-proportionale Pharmakokinetik.

#### Einfluss des Alters:

Ältere Patienten haben eine relativ niedrige Clomipramin Clearance im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen. Es wird berichtet, dass ein therapeutischer Steady-state bei niedrigeren Dosen als bei Patienten mittleren Alters erreicht wird. Clomipramin ist daher bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

#### Nierenfunktionseinschränkung:

Es gibt keine speziellen Berichte, die die Pharmakokinetik des Wirkstoffs bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beschreiben. Wenngleich der Wirkstoff als inaktiver Metabolit im Urin und in den Fäzes ausgeschieden wird, kann die Akkumulation der inaktiven Metaboliten die Akkumulation des Wirkstoffvorläufers und seiner aktiven Metaboliten danach zur Folge haben. Bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung wird empfohlen, den Patienten während der Behandlung zu überwachen.

#### Leberfunktionseinschränkung:

Clomipramin wird weitgehend in der Leber durch CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 und CYP1A2 metabolisiert. Eine Leberfunktionseinschränkung kann die Pharmakokinetik von Clomipramin beeinflussen. Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung ist Clomipramin mit Vorsicht zu verabreichen.

#### Ethnische Zugehörigkeit:

Obwohl die Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit und der Rasse auf die Pharmakokinetik von Clomipramin nicht eingehend untersucht wurde, wird der Metabolismus von Clomipramin und seiner aktiven Metaboliten bestimmt durch genetische Faktoren, die sowohl zu einem geringen, als auch zu einem extensiven Metabolismus des Wirkstoffs und seiner Metaboliten führen. Der Metabolismus von Clomipramin in der kaukasischen Population kann nicht auf die asiatische Bevölkerung, im Besonderen auf Japaner und Chinesen extrapoliert werden, als Folge der ausgeprägten Unterschiede im Metabolismus von Clomipramin zwischen diesen beiden ethnischen Gruppen

#### Formulierung mit verzögerter Freisetzung:

Die verzögerte Freisetzung von Clomipramin aus einer retard Filmtablette ergibt ein flacheres pharmakokinetisches Profil, da die therapeutischen Plasmakonzentrationen über 24 Stunden aufrechterhalten werden. Die maximalen mittleren Plasmakonzentrationen werden etwa 9 Stunden nach Verabreichung erreicht. Nach Gabe von Anafranil 75 mg retard ist die beobachtet  $C_{max}$  halb so hoch wie die  $C_{max}$ , die nach Anwendung von Anafranil 25 mg Dragees 3-mal täglich erreicht wird. Dennoch bleibt die Gesamtexposition unverändert. Nach Mehrfachgabe von Anafranil retard sind  $C_{min}$  und  $C_{max}$ , die bei Steady-state erreicht werden, innerhalb des therapeutischen Bereichs. Anafranil Dragees und retard Filmtabletten sind bioäquivalent.

#### Klinische Prüfungen:

Derzeit werden keine klinischen Prüfungen mit Anafranil durchgeführt.

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

#### Toxizität nach wiederholter Gabe:

Phospholipidosis und testikuläre Veränderungen, im Allgemeinen mit trizyklischen Substanzen assoziiert, wurden mit Clomipramin Hydrochlorid bei >10fache der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen (MRHD) beobachtet.

#### Reproduktionstoxizität:

Bei Ratten wurden bei oralen Dosen von bis zu 24mg/kg keine Beeinträchtigungen der Reproduktionsleistung, einschließlich männlicher und weiblicher Fertilität, beobachtet.

Bei Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Effekte bei Dosen bis zu 100, 50 bzw. 60 mg/kg beobachtet

#### Mutagenität:

Es wurden *in vitro* und *in vivo* verschiedene Untersuchungen zur Mutagenität durchgeführt. Diese zeigen keinerlei mutagene Aktivität von Clomipramin Hydrochlorid.

#### Kanzerogenität:

Es gibt keinen Hinweis auf Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten nach 104 Wochen Behandlung mit Clomipramin Hydrochlorid.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

**Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Siliciumdioxid, Stearinsäure, Talk, Magnesiumstearat, Glycerin,

**Überzug:** Talk, Hypromellose, Copovidon (VA 65), Titandioxid (E-171),

**Hülle:** Saccharose, Talk, Povidon (K30), Farbstoff Eisenoxid gelb (E-172), Titandioxid (E-171), Macrogol (8000), mikrokristalline Zellulose,

### **6.2 Inkompatibilitäten**

nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

50 und 100 Stück Dragees in PVC-Blisterpackungen

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, Wien

Vertrieb: Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 14.192

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.07.1969

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.09.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

09/2019

### **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten, apothekenpflichtig