

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
AlfaSigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 1 von 21

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anafranil 10 mg überzogene Tabletten
 Anafranil 25 mg überzogene Tabletten
 Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten
 Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Anafranil 10 mg überzogene Tabletten: jede Tablette enthält 10 mg Clomipraminehydrochlorid.
Anafranil 25 mg überzogene Tabletten: jede Tablette enthält 25 mg Clomipraminehydrochlorid.
Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten: jede Tablette enthält 75 mg Clomipraminehydrochlorid.
Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung: 2 ml Injektionslösung enthalten 25 mg Clomipraminehydrochlorid.

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Anafranil 10 mg überzogene Tabletten enthalten 12 mg Laktose und circa 28,23 mg Sucrose pro überzogene Tablette.
 Anafranil 25 mg überzogene Tabletten enthalten 15 mg Laktose und circa 16,50 mg Sucrose pro überzogene Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten.
 Retardtabletten (Divitabs).
 Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anafranil ist geeignet für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren.

Erwachsene

Behandlung von depressiven Zuständen unterschiedlicher Ätiologie, bei der eine arzneiliche Therapie angezeigt ist.
 Behandlung von obsessiv-zwanghaften Störungen.

Kinder (über 10 Jahre) und Jugendliche

Behandlung von obsessiv-zwanghaften Störungen als Behandlung zweiter Ebene, wenn kognitive Verhaltenstherapie, SSRI oder eine Kombination daraus nicht greift.

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urseleweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 2 von 21

Da die Sicherheit und Wirksamkeit von Anafranil bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung einer Depression unterschiedlicher Ätiologie und Symptomatologie bisher noch nicht eindeutig erwiesen wurde, ist die Anwendung von Anafranil bei Kindern und Jugendlichen (0-17 Jahre alt) für diese Indikation nicht angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vorbemerkungen

Hypokaliämie muss behandelt werden, bevor die Behandlung mit Anafranil gestartet wird (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Die Dosierung und Art der Anwendung müssen individuell bestimmt und dem Krankheitsbild angepasst werden. Bei älteren Patienten und Kindern sollten niedrigere Dosen verabreicht werden.

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung

Bei Verabreichung von Anafranil an Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

Patienten mit einer Leberfunktionsstörung

Bei Verabreichung von Anafranil an Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

Im Prinzip sollte man versuchen, mit möglichst niedrigen Dosen und einer progressiven Erhöhung der Dosierung eine optimale Wirkung zu erzielen.

Sobald eine Wirkung erzielt werden konnte, sollte die weiterführende Behandlung mit einer optimalen Dosis fortgesetzt werden, um einen Rückfall zu vermeiden. Bei Patienten mit wiederkehrenden Depressionen ist eine längere weiterführende Behandlung notwendig. Die Dauer der weiterführenden Behandlung und die Notwendigkeit der Fortsetzung der Behandlung müssen regelmäßig neu beurteilt werden.

Als Vorsorge gegen eine mögliche QTc-Verlängerung und serotonerge Toxizität empfiehlt es sich, die empfohlenen Dosen Anafranil nicht zu überschreiten. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, oder von anderen Stoffen mit serotonerger Wirkung, muss eine eventuelle Dosiserhöhung mit Umsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Während einer Behandlung mit Anafranil müssen alle Patienten engmaschig beobachtet werden, unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und der Toleranz der Behandlung.

Die eigentliche antidepressive Wirkung tritt bei oraler Verabreichung erst nach 2 bis 3 Wochen ein, während die sedative Auswirkung meistens schon früher eintritt.

Eine abrupte Einstellung der Einnahme von Anafranil sollte aufgrund von potenziellen Entzugserscheinungen vermieden werden. Deshalb sollte die Dosierung nach einer langfristigen, regelmäßigen Einnahme schrittweise reduziert werden und der Patient sollte nach der Einstellung der Behandlung mit Anafranil sorgfältig kontrolliert werden.

Die überzogenen Tabletten und die Retardtabletten können variabel in äquivalenter Dosis verwendet werden.

Retardtabletten eignen sich nicht für Kinder und Jugendliche.

Dosierung

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 3 von 21

I. Behandlung einer Depression

A. Orale Anwendung

Die Behandlung starten mit der Einnahme von 10 mg täglich und schrittweise erhöhen auf 30 bis 150 mg täglich, wenn notwendig (vorzugsweise am Abend). Die Dosis allmählich erhöhen, beispielsweise um 25 mg alle 2-3 Tage (je nach der Verträglichkeit), bis 100-150 mg (10-15 überzogene Tabletten Anafranil à 10 mg oder 4-6 überzogene Tabletten à 25 mg oder 2 Tabletten Anafranil Retard Divitabs). In schweren Fällen darf diese Dosis bis zu einem Maximum von 250 mg pro Tag erhöht werden. Nach deutlicher Verbesserung muss eine Erhaltungsdosis bestimmt werden, die sich durchschnittlich auf 50-100 mg pro Tag beläuft (5-10 überzogene Tabletten Anafranil 10 mg oder 2-4 überzogene Tabletten 25 mg oder 1 Tablette Anafranil Retard Divitabs pro Tag).

B. Intravenöse Anwendung

Intravenöse Anwendung von Anafranil wird nur bei Patienten in Erwägung gezogen, bei denen sich eine perorale Verabreichung als unmöglich herausgestellt hat.

Als Anfangsdosis 2-3 Ampullen (50-75 mg) intravenös, einmal pro Tag.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten reagieren im Allgemeinen stärker auf Anafranil als Patienten mittleren Alters. Anafranil muss vorsichtig angewendet werden. Bei älteren Patienten sollte die Dosis vorsichtig erhöht werden.

Die Behandlung starten mit 1 überzogenen Tablette Anafranil 10 mg pro Tag. Darauf die Dosis in einem Zeitraum von 10 Tagen allmählich erhöhen bis die optimale Dosis von 30-50 mg pro Tag erreicht ist (dreimal täglich 1 überzogene Tablette von 10 mg bis zu zweimal täglich 1 überzogene Tablette von 25 mg). Diese Dosis wird als Erhaltungsdosis bis zum Ende der Behandlung aufrechterhalten.

II. Behandlung von Zwangsstörungen

Orale Anwendung

A. Erwachsene

Die Behandlung mit einer Tagesdosis von 1 überzogenen Tablette Anafranil 10 mg starten. Diese Tagesdosis wird im Laufe einer Woche schrittweise bis zu 75 mg erhöht (1 überzogene Tablette Anafranil 25 mg dreimal täglich). Daraufhin kann die Tagesdosis noch erhöht werden, bis zu einem Maximum von 250 mg. Manchmal kommt die therapeutische Auswirkung nur 4 Wochen oder später nach dem Anfang der Behandlung zum Ausdruck. Die endgültige Erhaltungsdosis ist individuell zu bestimmen. Diese sollte möglichst niedrig sein.

B. Pädiatrische Patienten: Kinder (ab dem Alter von 10 Jahren) und Jugendliche

Jugendliche reagieren im Allgemeinen stärker auf Anafranil als Patienten mittleren Alters. Anafranil sollte bei Jugendlichen vorsichtig angewendet werden und die Dosis sollte nach und nach erhöht werden.

Die Anfangsdosis beträgt, wie bei Erwachsenen, 1 überzogene Tablette Anafranil 10 mg pro Tag. Diese Tagesdosis wird progressiv innerhalb von zwei Wochen erhöht (verteilt über mehrere Einnahmen), je nach der Verträglichkeit, bis zu einem Maximum von 3 mg/kg Körpergewicht oder 100 mg pro Tag, wobei die niedrigste Dosis den Vorrang hat. Wenn nötig, kann diese Dosis die nachfolgenden Wochen bis zu einem Maximum von 3 mg/kg Körpergewicht oder 200 mg pro Tag weiter progressiv erhöht werden, wobei die niedrigste Dosis den Vorrang hat. Wie bei den Erwachsenen ist die endgültige Erhaltungsdosis individuell anzupassen und möglichst niedrig zu halten. Die Erhaltungsdosis wird vor der Nachtruhe verabreicht, um die sedative Wirkung tagsüber einzuschränken.

Verabreichungsart

Orale Einnahme

Die überzogenen Anafranil-Tabletten müssen ganz geschluckt werden.

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 4 von 21

Anafranil Retard Divitabs müssen ebenfalls ohne Kauen geschluckt werden, können jedoch vorher halbiert werden, was eine individuelle Anpassung der Dosis ermöglicht (siehe Abschnitt 6 „Pharmazeutische Angaben“). Sie können in zwei gleichgroße Hälften geteilt werden, sodass die Dosierung an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden kann.
 Anafranil kann zum Essen oder außerhalb eingenommen werden.

Die Retardform von Anafranil (Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten) kommt für die Behandlung von Zwangsstörungen nicht in Betracht.

Intravenöse Anwendung

Die Ampullen werden in 250-500 ml einer isotonischen Salzlösung oder einer 5% Glukoselösung verdünnt, und als intravenöse Infusion in einer Zeitspanne von 1,5-3 Stunden verabreicht. Alle Patienten erfordern nach der Infusion eine strenge Aufsicht. Insbesondere muss der Blutdruck überwacht werden, da es gegebenenfalls zu Hypotonie kommen kann. Nachdem eine deutliche Verbesserung eingetreten ist, müssen die Infusionen noch 3-5 Tage verabreicht werden. Für die Erhaltung der therapeutischen Wirkung muss das Arzneimittel danach peroral fortgesetzt werden; 2 überzogene Tabletten von 25 mg ersetzen meistens 1 Ampulle von 25 mg.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder Kreuzallergie gegen trizyklische Antidepressiva der Gruppe der Dibenzazepinderivate.

Anafranil darf nicht zusammen mit Monoaminoxidaseinhibitoren (MAO-Inhibitoren) verabreicht werden, auch nicht innerhalb von 14 Tagen vor oder nach einer Behandlung mit einem MAO-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Außerdem ist die Kombination mit einer Behandlung mit selektiven, reversiblen MAO-A-Hemmern, wie Moclobemid, kontraindiziert.

Rezenter Myokardinfarkt.

Kongenitales Long-QT-Syndrom.

Glaukom.

Prostatahyperplasie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktischer Schock

Die intravenöse Verabreichung von Anafranil setzt gleichfalls Vorsicht voraus, weil sehr seltene Fälle anaphylaktischen Schocks gemeldet wurden.

Selbstmordrisiko

Das Risiko für Selbstmord ist einer schweren Depression inhärent und kann bestehen bleiben, bis eine signifikante Remission stattfindet. Patienten mit depressiven Störungen, sowohl Erwachsene als auch Kinder, können eine Verschlechterung ihrer Depression und/oder Selbstmordneigung oder eines anderen psychischen Symptoms erfahren, wenn Sie antidepressive Arzneimittel nehmen oder nicht. In kurzfristigen Studien bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen unter 25 Jahren mit depressiven Störungen und anderen psychischen Störungenerhöhten Antidepressiva das Risiko für Selbstmordgedanken und -verhalten. Alle Patienten, die für egal welche Indikation mit Anafranil behandelt werden, müssen engmaschig beobachtet werden, speziell im Hinblick auf eine eventuelle klinische Verschlechterung, Selbstmordneigung und andere psychische Symptome (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“), vor allem während der ersten Behandlungsphase und während der Perioden der Dosisanpassung. Wenn diese Änderungen ernsthaft sind, abrupt erscheinen oder nicht zu den Symptomen des Patienten bei der Diagnose gehören, muss eine Anpassung des Therapieschemas in Betracht genommen werden oder muss die Einnahme des Arzneimittels

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 5 von 21

abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „Abbruch der Behandlung“ in diesem Abschnitt).

Es ist empfehlenswert, die Familie und die Dienstleister von Kindern und Erwachsenen, die mit Antidepressiva mit sowohl psychischen als auch nicht-psychischen Indikationen behandelt werden, über das engmaschige Monitoring dieser Patienten zu verständigen. Wenn andere psychische Symptome (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) oder Selbstmordneigungen beobachtet werden sollten, sollte man unmittelbar den Arzt/das Pflegepersonal informieren.

Entsprechend der guten Patientenaufsicht ist auch die kleinste Anafranil-Verpackung nach den ärztlichen Verordnungen einzunehmen, damit das Risiko für Überdosierung reduziert wird.

Selbstmord/Selbstmordgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für Selbstmordgedanken, Selbstbeschädigung und Selbstmord (selbstmordbezogenes Verhalten) assoziiert. Das Risiko bleibt bestehen, bis eine signifikante Remission eintritt. Da es möglich ist, dass während den ersten Wochen keine Verbesserung eintritt, sollten Patienten engmaschig beobachtet werden, bis eine solche Verbesserung eintritt. Aus der allgemeinen klinischen Erfahrung geht hervor, dass das Risiko für Selbstmord im frühen Erholungsstadium zunehmen kann.

Andere psychische Störungen, bei denen Anafranil angezeigt ist, können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für selbstmordbezogenes Verhalten assoziiert sein. Außerdem können diese Störungen mit einer schweren depressiven Störung einhergehen. Dieselben Vorsichtsmaßnahmen wie bei der Behandlung von Patienten mit einer schweren depressiven Störung sollten bei der Behandlung von Patienten mit anderen psychischen Störungen verwendet werden.

Patienten mit einer Vorgeschichte von selbstmordbezogenen Ereignissen oder solche, die vor dem Anfang der Behandlung in hohem Maße an Selbstmordideation leiden, laufen ein erhöhtes Risiko für Selbstmordgedanken und Selbstmordversuche. Deswegen sollten Sie während der Behandlung engmaschig beobachtet werden. Eine Meta-Analyse plazebokontrollierter klinischer Studien mit Antidepressiva bei Patienten mit psychischen Störungen hat, im Vergleich zum Placebo, bei Patienten jünger als 25 Jahre alt ein erhöhtes Risiko für Selbstmordverhalten gezeigt.

Patienten, die einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, sollten engmaschig beobachtet werden, vor allem in der Anfangsphase und den nachfolgenden Dosisanpassungen. Patienten (und Pfleger dieser Patienten) sollten bei klinischer Verschlechterung, Selbstmordverhalten und –gedanken und ungewöhnlichen Verhaltensänderungen sofort das medizinische Personal kontaktieren.

Andere psychische Effekte

Viele Patienten mit Panikstörungen erleben zu Beginn der Behandlung mit Anafranil intensivere Angstgefühle. Diese paradoxe Intensivierung des Angstgefühls zu Beginn der Behandlung ist in den ersten Tagen der Behandlung am stärksten und verschwindet normalerweise innerhalb von zwei Wochen.

Infolge der stimulierenden Wirkung trizyklischer Antidepressiva kann die Anwendung bei erregten Patienten und bei Patienten mit Symptomen der Schizophrenie zu Angst, Gefühlen der Unruhe oder Hyperexzitabilität führen. Okkasionell wurde bei schizophrenen Personen, die mit trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, ein Ausbruch einer Psychose beobachtet.

Hypomanische und manische Episoden wurden ebenfalls während einer depressiven Phase bei Patienten mit zyklischen affektiven Störungen und unter Behandlung trizyklischer Antidepressiva gemeldet. In den vorgenannten Fällen kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Präparates sowie die Gabe von Antipsychotika erforderlich sein. Sobald diese Episoden vorüber sind, darf Anafranil in niedrigen Dosen gegebenenfalls wieder eingenommen werden.

Trizyklische Antidepressiva können bei disponierten Patienten iatrogene Psychosen (Delirium) verursachen, vor allem nachts. Diese Störungen verschwinden jedoch einige Tage nach dem Absetzen des Medikaments ohne Behandlung.

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urseleweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 6 von 21

Kardiale und vaskuläre Störungen

Vorsicht ist geboten, wenn trizyklische Antidepressiva bei Patienten mit kardiovaskulären Störungen verwendet werden, insbesondere mit kardiovaskulärer Insuffizienz, Störungen im Leitungssystem (z. B. atrioventrikulärem Block (Grad I-III)) oder Herzarrhythmie. Überwachung der Herzfunktion sowie ein EKG ist bei diesen Patienten angewiesen.

Es besteht ein Risiko für dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls und Torsades de Pointes. Dieses Risiko ist bei therapeutischen Dosen gering, es nimmt aber zu bei der gleichzeitigen Verabreichung von Stoffen, die die Plasmakonzentration von Clomipramin zunehmen lassen, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotoninhemmern oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNaRI). Deswegen ist die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die zu einer Akkumulation von Clomipramin Anlass geben können, zu vermeiden. Ebenfalls ist die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung der QTc-Zeit Anlass geben können, zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Hypokaliämie ist auch ein Risikofaktor für die Verlängerung des QT-Intervalls und der Torsades de Pointes. Sie sollte noch vor der Behandlung mit Anafranil behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Es ist empfehlenswert, Anafranil nicht mit SSRI, SNaRI oder Diuretika zu kombinieren.

Vor einer Behandlung mit Anafranil ist es angezeigt, den Blutdruck des Patienten zu kontrollieren, da bei Patienten mit Hypotonie oder mit einem labilen Kreislauf, eine Senkung des Blutdrucks eintreten kann. Bei der parenteralen Verabreichung ist vor allem auf eine mögliche Hypotonie zu achten. Es empfiehlt sich, die Patienten nach intravenöser Infusion mindestens eine Stunde ruhen zu lassen.

Serotonin-Syndrom

Wegen des Risikos einer serotonergen Toxizität empfiehlt es sich, sich an die empfohlenen Dosen zu halten und die Dosis vorsichtig zu erhöhen, wenn gleichzeitig ein anderes serotonerges Mittel verabreicht wird. Das Serotonin-Syndrom, das mit Symptomen wie Hyperpyrexie, Myoklonie, Agitation, Konvulsionen, Delirium und Koma einhergeht, kann möglicherweise eintreten, wenn Clomipramin zusammen mit serotonergen Arzneimitteln wie SSRI, SNaRI, trizyklischen Antidepressiva, Lithium oder Buprenorphin/Opioide verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ und 4.8 „Nebenwirkungen“). Vor und nach einer Behandlung mit Fluoxetin ist eine Auswaschphase von zwei bis drei Wochen erforderlich.

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

Konvulsionen

Von trizyklischen Antidepressiva ist bekannt, dass sie die Konvulsionsschwelle erniedrigen. Deswegen sollte die Anwendung von Anafranil mit Umsicht erfolgen bei Patienten mit Epilepsie oder anderen disponierenden Faktoren, wie z. B. Gehirnverletzungen ungeachtet der Ätiologie, gleichzeitiger Anwendung von Neuroleptika, Abstinenz von Alkohol und Medikamenten mit antikonvulsiven Eigenschaften (z. B. Benzodiazepinen). Das Auftreten von Anfällen scheint dosisabhängig zu sein. Deswegen darf die empfohlene Gesamttagesdosis nicht überschritten werden.

Gleichzeitige Behandlung von trizyklischen Antidepressiva und elektrokonvulsiver Therapie darf nur unter strikter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Anticholinerge Effekte

Da Anafranil anticholinerge Eigenschaften hat, ist bei der Verabreichung von Anafranil an Patienten mit einer Vorgeschichte von erhöhtem Augendruck oder Harnverhaltung (z. B. Prostatastörungen) Vorsicht geboten.

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urseleweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 7 von 21

Eine verminderte Tränensekretion und eine Akkumulation von Muzinen, die den anticholinergen Eigenschaften trizyklischer Antidepressiva zuzuschreiben sind, können bei Patienten mit Kontaktlinsen eine Verletzung des Korneaepithels verursachen.

Besondere Populationen

Bei der Verabreichung trizyklischer Antidepressiva an Patienten, mit ernsthaften Erkrankungen der Nieren, der Leber oder mit Nebennierenmarktumoren (z. B. Phäochromozytom, Neuroblastom), ist Vorsicht geboten, wegen des Risikos einer möglichen hypertensiven Krise.

Bei Hyperthyreose oder bei der gleichzeitigen Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten ist Vorsicht geboten, da sich die unerwünschten kardialen Effekte in diesen Fällen verschlechtern können, infolge der anticholinergen Wirkung.

Es empfiehlt sich, bei Patienten mit Nieren- und Lebererkrankungen regelmäßig die Leberenzyme und Nierenfunktionswerte zu kontrollieren. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit chronischer Obstipation. Trizyklische Antidepressiva können einen paralytischen Ileus verursachen, vor allem bei älteren und bettlägerigen Patienten.

Trizyklische Antidepressiva können bei älteren Menschen zu pharmakogen induzierten Psychosen (Delirium) führen, insbesondere nachts. Diese verschwinden nach Einstellung der Verabreichung des Medikaments nach ein paar Tagen. Bei älteren Menschen sollte die Herzfunktion kontrolliert werden und es sollte ein EKG durchgeführt werden.

Langzeitbehandlung mit trizyklischen Antidepressiva kann eine Zunahme der Zahnkaries veranlassen. Deswegen empfiehlt es sich, während einer längeren Behandlung regelmäßig die Zähne nachprüfen zu lassen.

Anafranil kann zu einer Änderung des Blutzuckerspiegels führen und sollte deshalb bei Patienten mit Diabetes vorsichtig angewendet werden.

Es stehen keine Informationen zu Langzeitwirkungen bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reife sowie kognitive und verhaltensrelevante Entwicklung zur Verfügung.

Anzahl der weißen Blutzellen

Obwohl nur ausnahmsweise Änderungen bezüglich der Anzahl der weißen Blutzellen beobachtet wurden, empfiehlt es sich doch, die Anzahl der weißen Blutzellen regelmäßig zu kontrollieren und zu untersuchen, ob Symptome wie Fieber und Halsschmerzen eintreten. Dies ist insbesondere empfehlenswert während der ersten Monate der Behandlung und während einer längeren Behandlung.

Anästhesie

Wenn eine lokale oder allgemeine Anästhesie notwendig ist, muss man den Anästhesisten über die Anwendung von Anafranil informieren (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Abbruch der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung ist zu vermeiden, weil eventuell Nebenwirkungen auftreten können. Beim Absetzen der Behandlung sollte die Dosis schrittweise, jedoch möglichst schnell, reduziert werden. Achten Sie darauf, dass ein plötzlicher Abbruch der Behandlung mit bestimmten Symptomen assoziiert werden kann (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Anafranil wird mit einer verschwommenen Sicht sowie anderen nervlichen und psychiatrischen Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht, wie Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche, Verwirrung, Desorientierung, verstärkte Depression, Delirium (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Anafranil wirkt sich stark auf die Verkehrstüchtigkeit aus sowie auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die Anafranil verabreicht bekommen, müssen darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme zu Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche, Verwirrung, Desorientierung, verstärkten Depressionen und Delirium führen kann. Sollten diese Symptome auftreten, dürfen die Patienten kein Fahrzeug steuern, keine Maschinen bedienen und keine anderen Tätigkeiten ausüben, bei welchen

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselfeweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 8 von 21

Wachsamkeit gefragt ist. Gegebenenfalls kann eine Reduzierung der Dosis oder eine Einstellung der Behandlung erwogen werden; Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass diese Effekte durch den Konsum von Alkohol oder andere Beruhigungsmittel intensiviert werden können (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, 4.7 „Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen“ sowie 4.8 „Nebenwirkungen“).

Laktose und Sucrose

Anafranil überzogene Tabletten enthalten Laktose und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Fruktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Anafranil überzogene Tabletten nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetisch bedingte Wechselwirkungen

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

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

Clomipramin ist auch *in vitro* ($K_i = 2,2 \text{ microM}$) und *in vivo* ein Inhibitor der Wirkung von CYP2D6 (Spartein-Oxidation) und kann somit zu einer erhöhten Konzentration von gleichzeitig verabreichten Medikamenten führen, bei Personen mit einer schnellen Verstoffwechselung, hauptsächlich per CYP2D6.

Interaktionen, die zu Gegenanzeigen führen

MAO-Hemmstoffe

Anafranil sollte nach Einstellung einer Behandlung mit MAO-Hemmstoffen mindestens 2 Wochen lang nicht verabreicht werden (dabei besteht ein Risiko ernsthafter Symptome, wie eine Hypertensive-Krise, Hyperpyrexie sowie Symptome im Zusammenhang mit einem Serotoninsyndrom, z. B. Myoklonus, Agitationsanfälle, Delirium und Koma). MAO-Hemmstoffe, die *in vivo* starke CYP2D6-Inhibitoren sind, wie z. B. Moclobemid, sind für eine gleichzeitige Anwendung mit Clomipramin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“). Dasselbe gilt, wenn ein MAO-Hemmstoff im Anschluss an eine Behandlung mit Anafranil verabreicht wird. In beiden Fällen sollte Anafranil oder der MAO-Hemmstoff zunächst in einer geringen Dosis verabreicht werden, die nach und nach erhöht wird, wobei die Wirkungen kontrolliert werden müssen (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Es liegen Daten vor, die darauf schließen lassen, dass Anafranil 24 Stunden nach der Verabreichung eines reversiblen MAO-A-Inhibitors eingenommen werden kann, wie Moclobemid. Wird ein Mao-A-Inhibitor nach Anafranil verabreicht, muss jedoch 14-tägige Auswaschphase eingehalten werden.

Interaktionen, die dazu führen, dass eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird

Antiarrhythmika

Antiarrhythmika (wie Chinidin und Propafenon), die starke CYP2D6-Inhibitoren sind, dürfen nicht gleichzeitig mit trizyklischen Antidepressiva angewendet werden.

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 9 von 21

Diuretika

Die gleichzeitige Einnahme von Anafranil und Diuretika kann Hypokaliämie verursachen, was das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit und Torsades de Pointes zunehmen lässt. Deswegen muss Hypokaliämie behandelt werden, bevor die Behandlung mit Anafranil gestartet wird (siehe Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRI)

SSRI (CYP2D6-Hemmer), wie Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin, die CYP2D6 sowie andere Isoenzyme einschließlich CYP1A2 und CYP2A19 (z. B. Fluvoxamin) hemmen, können die Plasmakonzentration von Clomipramin erhöhen, wobei entsprechende Nebenwirkungen auftreten können. Der Plasmaspiegel von Clomipramin im Steady-state hat sich bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin um etwa das Vierfache erhöht (Die Konzentration von N-Desmethylelomipramin wurde ca. um das Zweifache gesenkt) (siehe Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit SSRI kann es zu Abhängigkeitssymptomen auf das Serotoninsystem kommen (siehe „Serotonerge Arzneimittel“).

Serotonerge Arzneimittel

Das Serotoninsyndrom kann möglicherweise eintreten, wenn Clomipramin zusammen mit serotonergen Arzneimitteln wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNaRI), trizyklischen Antidepressiva, Lithium oder Buprenorphin/Opiode verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Vor und nach einer Behandlung mit Fluoxetin ist eine Auswaschphase von zwei bis drei Wochen empfehlenswert.

Zu berücksichtigende Interaktionen

Interaktionen, die die Wirkung von Anafranil verstärken

Terbinafin

Die gleichzeitige Verabreichung von Anafranil und eines oralen, antifungalen Terbinafins, einem starken CYP2D6-Hemmer, kann zu einer verstärkten Bloßstellung und Akkumulation von Clomipramin und seinem N-demethylierten-Metabolit. Deshalb kann bei einer gleichzeitigen Einnahme mit Terbinafin gegebenenfalls eine Dosisanpassung notwendig sein.

Cimetidin

Die Plasmakonzentration von trizyklischen Antidepressiva kann bei gleichzeitiger Behandlung mit dem Histamin (H₂-) Rezeptor-Antagonist Cimetidin (Hemmer von verschiedenen P450-Enzymen, einschließlich CYP2D6 und CYP3A4) erhöht sein, so dass die Dosis entsprechend reduziert werden sollte.

Orale Kontrazeptiva

Es wurden keine Wechselwirkungen bei chronischer Anwendung von oralen Kontrazeptiva (täglich 15 oder 30 Mikrogramm Ethinylestradiol) und Anafranil (täglich 25 mg) dokumentiert. Estrogene gelten nicht als CYP2D6-Inhibitoren, das in die Ausscheidung von Clomipramin hauptsächlich eingebundene Enzym. Daher sind Wechselwirkungen nicht zu erwarten. Dennoch wurden in wenigen Fällen bei gleichzeitiger Gabe hoher Estrogen-Dosen (50 Mikrogramm täglich) und des trizyklischen Antidepressivums Imipramin eine erhöhte Nebenwirkungsrate und ein verstärktes therapeutisches Ansprechen festgestellt. Die Relevanz dieser Fälle für Clomipramin und niedrigere Estrogen-Dosen ist unklar. Die Überwachung des therapeutischen Ansprechens auf trizyklische Antidepressiva bei gleichzeitig hohen Estrogen-Dosen (50 Mikrogramm täglich) wird empfohlen und Dosisanpassungen können notwendig sein.

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 10 von 21

Antipsychotika

Die gleichzeitige Einnahme von Neuroleptika (z. B. Phenothiazinen) kann zu einem erhöhten Plasmaspiegel von trizyklischen Antidepressiva führen, zu einer reduzierten Konvulsionsschwelle sowie zu Konvulsionen. Die Kombination mit Thioridazin kann zu ernsthaften Herzrhythmusstörungen führen.

Methylphenidat

Methylphenidat (z. B. Rilatin) kann gleichfalls den Gehalt an trizyklischen Antidepressiva durch mögliche Hemmung des Metabolismus zunehmen lassen, so dass eine Dosisreduzierung der trizyklischen Antidepressiva erforderlich sein kann.

Valproat

Die gleichzeitige Einnahme von Valproat und Clomipramin kann zu einer Hemmung von CYP2C- und/oder UGT-Enzymen führen, was zudem eine Erhöhung des Serumspiegels von Clomipramin und Desmethyldomipramin nach sich ziehen kann.

Grapefruit, Grapefruitsaft oder Preiselbeersaft

Die gleichzeitige Einnahme von oralem Anafranil und Grapefruit, Grapefruitsaft oder Preiselbeersaft (Cranberrysaft) kann die Plasmakonzentrationen von Clomipramin erhöhen.

Interaktionen, die die Wirkung von Anafranil abschwächen

Rifampicin

Rifampicin (CYP3A- und CYP2C-Induktor) kann die Clomipraminkonzentration reduzieren, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, von welchen man weiß, dass sie Cytochrom-P450-Enzyme induzieren, insbesondere CYP3A4, CYP2C19 und/oder CYP1A2, was zu einer schnelleren Verstoffwechselung von Anafranil führen kann und die Wirksamkeit von Anafranil einschränkt.

Antiepileptika

Antiepileptika (CYP3A- und CYP2C-Induktoren), wie beispielsweise Barbiturate, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin können die Clomipraminkonzentration senken, wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, von welchen man weiß, dass Sie Cytochrom P450-Enzyme induzieren, insbesondere CYP3A4, CYP2C19 und/oder CYP1A2, was zu einer schnelleren Verstoffwechselung von Anafranil führen kann und die Wirksamkeit von Anafranil einschränkt.

Rauchen

Bekannte CYP1A2-Induktoren (z. B. Nikotin/Bestandteile von Zigarettenrauch), senken den Plasmaspiegel von trizyklischen Arzneimitteln. Bei Rauchern war der Plasmaspiegel von Clomipramin in einem Gleichgewichtszustand doppelt so niedrig wie bei Nichtrauchern (keine Anpassung von N-Demethyl-Clomipramin).

Colestipol und Colestyramin

Die gleichzeitige Einnahme von Ionenaustauscherharzen, wie Colestyramin oder Colestipol kann zu einer Senkung des Plasmaspiegels von Clomipramin führen. Deshalb wird die Verteilung der Dosierung von Clomipramin und Harzen empfohlen, indem das Arzneimittel mindestens 2 Stunden vor oder 4 bis 6 Stunden nach der Verabreichung der Harze eingenommen wird.

Jakobskreuzkraut

Die gleichzeitige, orale Einnahme von Anafranil und Jakobskreuzkraut kann zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Clomipramin führen.

Interaktionen, die die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 11 von 21

Anticholinergika

Trizyklische Antidepressiva können die Wirkung dieser Arzneimittel verstärken (Phenothiazin, Mittel gegen Parkinson, Antihistaminika, Atropine, Biperide), auf Augen, zentrales Nervensystem, Darm und Blase.

Antiadrenerge Mittel

Trizyklische Antidepressiva können die hypotensive Wirkung von Clonidin, Guanethidin, Bethanidin, Reserpin und Methyldopa reduzieren oder blockieren. B-Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Antihypertensiva benötigen, müssen Antihypertensiva mit einer anderen Wirkungsweise verwendet werden (z. B. Vasodilatoren oder Beta-Blocker).

Unterdrücker des zentralen Nervensystems

Trizyklische Antidepressiva können die Wirkung von Alkohol und anderen Arzneimitteln mit einer deprimierenden Wirkung auf das zentrale Nervensystem verstärken (z. B. Barbiturate, Benzodiazepine oder allgemeine Anästhetika).

Sympathikomimetische Arzneimittel

Anafranil kann die kardiovaskuläre Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin, Ephedrin und Phenylephrin verstärken (beispielsweise in lokalen Anästhetika enthalten).

Antikoagulantien

Trizyklische Antidepressiva können die antikoagulatorische Wirkung von Cumarinderivaten wie z. B. Warfarin potenzieren, indem sie deren hepatische Metabolisierung (CYP2C9) hemmen. Es gibt keinen Hinweis, dass Anafranil die Metabolisierung von Antikoagulantien wie Warfarin hemmt, dennoch sollten Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Anafranil und oralen Antikoagulantien verstärkt überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen, die Kinder bekommen können

Aus Tierversuchen geht eine Reproduktionstoxizität hervor (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Clomipramin darf nicht angewendet werden für Frauen, die Kinder bekommen können und keine Verhütungsmittel nehmen, es sei denn der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit Clomipramin erforderlich.

Schwangerschaft

Es sind beschränkte Daten verfügbar in Bezug auf die Anwendung von Clomipramin für schwangere Frauen und einem potentiellen Risiko für den Fötus bzw. in Bezug auf die Entstehung von angeborenen Missbildungen. Aus dieser Untersuchung hat sich eine Reproduktionstoxizität ergeben (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Clomipramin darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit Clomipramin notwendig.

Da es bei Neugeborenen, deren Mütter bis zur Geburt Anafranil einnehmen, u.U. zu Symptomen wie Dyspnoe, Lethargie, Hypotension oder Hypertension, Tremor / Spasmen / Konvulsionen, abdominale Schmerzen und Reizbarkeit während der ersten Stunden oder Tage kommen kann, sollte - soweit vertretbar - erwogen werden, Anafranil zumindest 7 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin zu reduzieren oder abzusetzen.

Stillzeit

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 12 von 21

Da der Wirkstoff von Anafranil in die Muttermilch übergeht, wird während der Stillzeit von der Einnahme von Anafranil abgeraten. Deshalb sollten Frauen, die mit Anafranil behandelt werden, nicht mehr stillen.

Anafranil sollte schrittweise reduziert werden, wenn eine Patientin stillt oder das Kind entwöhnt werden muss.

Fruchtbarkeit

Es stehen keine Informationen über die Fruchtbarkeit bei Menschen zur Verfügung. Aus nicht-klinischen Daten geht hervor, dass keine entscheidende Wirkung auf die Fruchtbarkeit zu verzeichnen ist (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

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

Anafranil hat große Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei manchen Patienten kann Anafranil die Sicht trüben und andere Symptome des Zentralnervensystems verursachen sowie Krankheiten verursachen mit einem psychiatrischen Hintergrund, wie Schläfrigkeit, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Desorientierung, Intensivierung von Depression, Delirium usw. (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Wenn diese Symptome vorkommen, sollten die Patienten kein Fahrzeug lenken, keine Maschinen bedienen oder keine Handlungen ausführen, die eine volle Konzentration voraussetzen. Patienten sollten sich dessen bewusst sein, dass die Einnahme von Alkohol und bestimmten Arzneimitteln, die auf das Zentralnervensystem einwirken, die Schläfrigkeit zunehmen lassen kann (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Dosisanpassung kann die Intensität einiger Nebenwirkungen verringern. Diese Effekte stehen nicht immer zu den Plasmaspiegeln des Arzneimittels oder zur Dosierung im Verhältnis. Die Behandlung mit Anafranil muss abgesetzt werden, wenn ernsthafte neurologische oder psychiatrische Reaktionen eintreten.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit geordnet, die am meisten Häufigen erst, wobei die folgenden Klassen angewendet werden: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich gemeldeter Einzelfälle.

Die in der weiter unten Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Ergebnissen von klinischen Beweisen sowie Post-Marketing-Berichten.

Übersicht der Nebenwirkungen in Tabellenform

Erkrankungen von Blut- und Lymphsystem	
Sehr selten	Leukopenie, Agranulozytose, Trombozytopenie, Eosinophilie und Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, wie unter anderem Hypotonie
Endokrine Erkrankungen	
Sehr selten	SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)
Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen	

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urseleweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 13 von 21

Sehr häufig	Gesteigerter Appetit
Häufig	Verminderter Appetit
Psychische Störungen	
Sehr häufig	Ruhelosigkeit
Häufig	Verwirrtheit, Desorientierung, Halluzinationen (insbesondere bei älteren Patienten mit Parkinson), Angstgefühle, Agitation, Schlafstörungen, Manie, Hypomanie, Aggression, Intensivierung von Depression, Schlaflosigkeit, Alpträume, Delirium, Depersonalisation
Manchmal	Aktivierung von psychotischen Symptomen
Nervenerkrankungen	
Sehr häufig	Benommenheit, Tremor, Kopfschmerzen, Myoklonus, Schläfrigkeit
Häufig	Sprachstörungen, Parästhesie, Hypertonie, Dysgeusie, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen
Manchmal	Krämpfe, Ataxie
Sehr selten	Malignes Neuroleptika-Syndrom
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Akkomodationsstörungen, Verschwommenheit
Häufig	Mydriase
Sehr selten	Glaukom
Gleichgewichtsorgan- und Ohrerkrankungen	
Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie, Sinustachykardie, nicht-relevante EKG-Veränderungen bei Patienten mit einem normalen kardialen Status (z. B. Veränderungen der T- und ST-Wellenform), Palpitationen
Manchmal	Rhythmusstörungen, erhöhter Blutdruck
Sehr selten	Kardiale Reizleitungsstörungen (z. B. Verbreiterung des QRS-Komplexes, Verlängerung des QT-Intervalls, PQ-Veränderungen, Schenkelblock, Torsades de Pointes, insbesondere bei Patienten mit Hypokaliämie)
Blutgefäßerkrankungen	
Häufig	Hitzewallungen
Atemtrakt-, Brustkasten- und Mittelfellraumenerkrankungen	
Häufig	Gähnen
Sehr selten	Allergische Alveolitis (Pneumonitis), mit oder ohne Eosinophilie
Magen-Darm-Erkrankungen	
Sehr häufig	Übelkeit, trockener Mund, Konstipation
Häufig	Erbrechen, Magen-Darm-Erkrankungen, Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht
Haut- und Unterhauterkrankungen	
Sehr häufig	Hyperhidrose
Häufig	Allergische Hautreaktionen (Hautausschlag, Nesselsucht),

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 14 von 21

	Photosensibilitätsreaktionen, Pruritus
Muskel- und Skeletterkrankungen und Bindegewebserkrankungen	
Häufig	Muskelschwäche
Nieren- und Harnleitererkrankungen	
Sehr häufig	Miktionsstörung
Sehr selten	Harnverhaltung
Fortpflanzungsapparat- und Brusterkrankungen	
Sehr häufig	Libidostörungen, Erektionsstörungen
Häufig	Galaktorrhoe, Brustvergrößerung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit
Sehr selten	Ödem (lokal oder generell), Haarausfall, Hyperpyrexie
Tests	
Sehr häufig	Gewichtszunahme
Häufig	Transaminasenanstieg
Sehr selten	Abnormales Elektroenzephalogramm

Zusätzliche Nebenwirkungen, basierend auf spontanen Post-Marketing-Berichten

Basierend auf spontanen Post-Marketing-Berichten konnten die folgenden weiteren Nebenwirkungen beobachtet werden, basierend auf der oralen oder intramuskulären/intravenösen Verabreichungsformen von Anafranil. Da diese Reaktionen auf freiwilliger Basis gemeldet werden und von einer Population mit schwer definierbarem Umfang stammen, ist es nicht immer möglich, deren Frequenz zuverlässig einzuschätzen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit nicht bekannt: Serotoninsyndrom, extrapyramidale Störung (darunter Akathisie und tardive Dyskinesie).

Häufigkeit nicht bekannt: suizidale Gedanken und suizidales Verhalten¹.

Muskel- und Skeletterkrankungen sowie Bindegewebserkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Rhabdomyolyse (als Komplikation des malignen Neuroleptika-Syndroms).

Fortpflanzungsapparat- und Brusterkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Ejakulationsstörung, verspätete Ejakulation.

Tests

Häufigkeit nicht bekannt: erhöhter Prolaktinspiegel im Blut.

Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Fluktuation des Blutzuckerspiegels.

Magen-Darm-Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Karies.

Entzugserscheinungen

¹ Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten werden während oder kurz nach Einstellung der Behandlung mit Clomipraminhydrochlorid gemeldet (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 15 von 21

Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung oder eine plötzliche Verminderung der Dosis ist zu vermeiden, weil eventuell Nebenwirkungen auftreten können: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität und Angst (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Frakturen

Epidemiologische Studien, vor allem bei Patienten von 50 Jahren alt und älter, zeigen, dass Patienten, die SSRIs und trizyklische Antidepressiva verabreicht wurden, einem erhöhten Risiko für Frakturen ausgesetzt sind.

Geriatrische Population

Insbesondere ältere Patienten sind anfällig für anticholinerge, neurologische, psychische und kardiovaskuläre Effekt. Bei ihnen kann das Vermögen der Verstoffwechselung und Eliminierung von Arzneimitteln reduziert sein, weshalb bei einer Einnahme von therapeutischen Dosen das Risiko auf einen erhöhten Plasmaspiegel besteht.

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 anzuzeigen über:

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

www.afmps.be

Abteilung Vigilanz:

Website: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Überdosierung

Vorbemerkungen

Es wurde auf die Notwendigkeit einer intensiven Überwachung bei jeder Vermutung einer Überdosierung hingewiesen, sogar wenn noch keine Symptome auftreten. Kinder sind viel empfindlicher gegen eine akute Überdosierung trizyklischer Antidepressiva als Erwachsene. Tödliche Fälle wurden bereits gemeldet. Deswegen sollte eine Überdosierung bei Kindern absolut vermieden werden. Wenn eine Überdosierung trotzdem auftritt, sollte dies mit großer Sorgfalt behandelt werden.

Symptome

Die ersten Intoxikationssymptome bestehen meistens aus ernsthaften anticholinergen Reaktionen, welche ungefähr innerhalb von 1/2 – 2 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels eintreten. Die Schwere der Intoxikation hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie der Menge des eingenommenen Arzneimittels, der Zeit zwischen der Einnahme und dem Anfang der Behandlung, und dem Alter des Patienten. Die Symptome der Überdosierung mit Anafranil entsprechen denen, die für andere trizyklische Antidepressiva berichtet wurden. Kardiale und neurologische Störungen sind die Hauptkomplikationen. Bei Kindern ist die versehentliche Einnahme jeder beliebigen Menge als ernst und potenziell fatal zu betrachten.

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

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urseleweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 16 von 21

Folgende Symptome können auftreten:

Zentralnervensystem:

Benommenheit, Schläfrigkeit, Verwirrung, Koma, Ataxie, Unruhe, Agitation, Hyperreflexie, Muskelstarre, Choreoathetose, Konvulsionen. Zusätzlich können Symptome, die mit dem Serotonin-Syndrom einhergehen, beobachtet werden (Hyperpyrexie, Muskelkrämpfe, Delir und Koma).

Kardiovaskuläres System:

Hypotonie, Blutdruckabfall, Tachykardie, Arrhythmien einschließlich Torsades de Pointes, QTc-Verlängerung, Überleitungsstörungen, Schock, Herzdekompensation, Herzinsuffizienz, sehr selten Herzstillstand.

Sonstige:

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

In Zusammenhang mit Überdosierungen von Anafranil Retardtabletten wurden seltene Fälle von Arzneimittel-Bezoaren unterschiedlicher Schweregrade einschließlich tödlich verlaufender Fälle berichtet. Der Arzneimittel-Bezoar kann röntgendicht sein, was eine radiologische (Röntgen- oder CT-Aufnahme) Bestätigung erleichtert, aber keinen Ausschluss dieser Diagnose ermöglicht. Die Bildung eines Arzneimittel-Bezoars kann eine langsame, aber kontinuierliche Freisetzung und Absorption von Clomipramin verursachen, die zu Komplikationen einer Überdosierung einschließlich Tod noch Stunden nach Aufnahme des Arzneimittels führen kann.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend.

Jede Person, bei der eine Überdosis Anafranil vermutet wird, ist ins Krankenhaus einzuweisen und während mindestens 72 Stunden näher zu beobachten. Das gilt insbesondere für Kinder.

Wenn der Patient bei Bewusstsein ist, muss man nach Verabreichung über den Mund das Arzneimittel schnellstmöglich versuchen aus dem Körper zu entfernen, durch künstliches Erbrechen und/oder durch Magenspülung.

Wenn der Patient bewusstlos ist, müssen die Luftwege mit einem Endotrachealtubus freigehalten werden, bevor zur Magenspülung übergegangen wird. Kein Erbrechen herbeiführen. Diese Maßnahmen werden bis zu 12 Stunden oder sogar länger nach Einnahme der Überdosis angezeigt, da die anticholinerge Wirkung des Arzneimittels die Magenentleerung verzögern kann. Die Verabreichung von Aktivkohle kann dabei helfen, der Absorption des Arzneimittels entgegenzutreten.

Die symptomatische Behandlung gründet auf modernen Techniken der Intensivpflege, mit kontinuierlicher Bestimmung von Herzfunktion, Blutgasen, Elektrolyten und wenn nötig Eilmaßnahmen wie antikonvulsiver Therapie, künstlicher Beatmung und Reanimation.

In Anbetracht, dass berichtet wurde, dass Physostigmin ernsthafte Bradykardie, Asystolie und Anfälle verursachen kann, ist dessen Anwendung bei der Behandlung einer Überdosis Anafranil gegenangezeigt. Hämodialyse oder peritoneale Dialyse sind nicht wirkungsvoll, angesichts der niedrigen Plasmakonzentrationen von Clomipramin.

Die initiale Behandlung eines Arzneimittel-Bezoars besteht aus Magenspülung und Aktivkohle. Da eine Magenspülung wirkungslos sein kann und die systemischen Spiegel des Arzneimittels sogar weiter erhöhen kann, sollte bei entsprechend ausgewählten Patienten die physikalische Entfernung des Arzneimittel-Bezoars durch einen endoskopischen oder chirurgischen Eingriff in Betracht gezogen werden.

Weil solche Fälle selten sind, gibt es nur unzureichende klinische Daten hinsichtlich der optimalen Behandlung, bei der auch die Größe und Lokalisation des Arzneimittel-Bezoars, die Symptome und der Zustand des Patienten sowie die Arzneimittelspiegel berücksichtigt werden müssen.

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urseleweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 17 von 21

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: trizyklisches Antidepressivum. Noradrenalin und präferenzzieller Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (ATC-Code: N06A A04).

Anafranil enthält Clomipramin als Wirkstoff, ein trizyklisches Antidepressivum mit sedierenden Eigenschaften.

Die wohl wichtigste Eigenschaft von Anafranil ist seine Fähigkeit, die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT), in den synaptischen Raum freigesetzt, zu hemmen; die dominierende Komponente dieser Aktivität ist die Hemmung der Wiederaufnahme von 5-HT. Ebenfalls charakteristisch für Anafranil ist ein breites pharmakologisches Wirkungsspektrum, daß Alpha-1-adrenolytische, anticholinerge, antihistamine und antiserotoninerge (5-HT-Rezeptor-blockierende) Eigenschaften umfasst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach oraler und intramuskulärer Verabreichung wird Clomipramin vollständig absorbiert.

Nach Einnahme einer einmaligen Dosis einer überzogenen Tablette von 25 mg und 75 mg Retardtablette, betrug die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Clomipramin 63,37 ± 12,71 ng/ml (T_{max} 4,83 ± 0,39 Stunde) und 32,55 ± 8,10 (T_{max} 9,00 ± 1,81 Stunde).

Die absolute Bioverfügbarkeit des unretardierten Clomipramin beträgt aufgrund eines ausgeprägten Metabolismus bei der ersten Leberpassage (First-pass-Metabolismus) etwa 50%. Dabei wird hauptsächlich der ebenfalls aktive Metabolit N-Desmethyldomipramin gebildet. Die relative Bioverfügbarkeit des retardierten Clomipramin wird durch Nahrung nicht spürbar beeinflusst. Nur der Beginn der Absorption kann sich hierdurch leicht verlangsamen und die Zeit, die nötig ist, um die maximalen Konzentrationen zu erreichen, kann etwas länger sein. Überzogene Tabletten und Retardtabletten sind in Bezug auf die absorbierte Menge bioäquivalent.

Bei täglicher peroraler Verabreichung konstanter Dosen von Anafranil zeigen die Steady-state-Konzentrationen von Clomipramin starke Schwankungen. Bei den üblichen Dosen für die Behandlung einer Depression von 3 x Anafranil 25 mg überzogene Tabletten oder 1 x Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten pro Tag werden Steady-state-Konzentrationen zwischen 20 und 175 ng/ml erreicht.

Die Steady-state-Konzentrationen des aktiven Metaboliten Desmethyldomipramin 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.

Nach wiederholter intramuskulärer bzw. intravenöser Gabe von 50 - 150 mg Anafranil täglich werden Gleichgewichtskonzentrationen im Plasma in der zweiten Behandlungswoche erreicht. Diese betragen für Clomipramin im Mittel < 15 bis 447 ng/ml, für N-Desmethyldomipramin zum gleichen Zeitpunkt im Mittel < 15 bis 669 ng/ml.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Clomipramin beträgt 97,6%. Clomipramin wird umfassend im ganzen Körper verbreitet und das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 12 bis 17 l/kg Körpergewicht. Die Konzentration im Liquor entspricht mit ungefähr 2% dem ungebundenen Anteil der Substanz.

Clomipramin wird in der Muttermilch zurückgefunden, in Konzentrationen, die denjenigen des Plasmas ähnlich sind, und durchquert die Plazenta.

Biotransformation

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urseleweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 18 von 21

Primärer Weg der Metabolisierung von Clomipramin ist die Demethylierung zum aktiven Metaboliten N-Desmethyldomipramin, der durch mehrere P450-Enzyme gebildet werden kann, in erster Linie CYP3A4, CYP2C19 und CYP1A2. Zusätzlich werden Clomipramin und Desmethyldomipramin zu 8-Hydroxy-Clomipramin bzw. 8-Hydroxy-N-Desmethyldomipramin hydroxyliert. Clomipramin wird auch an der Position 2 hydroxyliert und N-Desmethyldomipramin kann weiter zu Di-Desmethyldomipramin demethyliert werden. Die 2- und 8-Hydroxy-Metaboliten werden vorwiegend als Glukuronide im Urin ausgeschieden.

CYP2D6 katalysiert die Ausscheidung der aktiven Komponenten, Clomipramin und N-Desmethyldomipramin, durch Bildung von 2- und 8-Hydroxydomipramin.

Elimination

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

Etwa zwei Drittel einer Einzeldosis Clomipramin werden in Form wasserlöslicher Konjugate mit dem Urin und etwa ein Drittel mit den Faeces ausgeschieden. Das unveränderte Clomipramin und Desmethyldomipramin wird jeweils zu etwa 2% bzw. 0,5% der Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Nach intramuskulärer und intravenöser Verabreichung wird Clomipramin mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 25 Stunden (20 bis 40 Stunden) bzw. 18 Stunden aus dem Plasma eliminiert.

Ernährung

Die Ernährung hat keinen entschiedenen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Clomipramin. Bei einer Einnahme von Anafranil zusammen mit Nahrung ist zu Beginn der Absorption eine kleine Verzögerung zu beobachten.

Linearität/Nicht-Linearität

Das Arzneimittel zeigt eine proportionelle Pharmakokinetik für den Dosisbereich zwischen 25 bis 150 mg.

Auswirkungen des Alters

Bei älteren Patienten hat Clomipramin eine relativ geringe Clearance im Vergleich zu jüngeren erwachsenen Patienten. Es wurde gemeldet, dass ein therapeutischer Steady State erreicht wird, bei Dosen, die unter jenen für Patienten mittleren Alters gemeldet werden. Clomipramin sollte bei älteren Patienten vorsichtig verwendet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Es liegen keine speziellen Berichte in Bezug auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion vor. Das Arzneimittel wird zwar als inaktiver Metabolit über Urin und Kot ausgeschieden, dennoch kann die Ansammlung von inaktiven Metaboliten anschließend zu einer Ansammlung des ursprünglichen Arzneimittels und seiner aktiven Metaboliten führen. Bei einer mäßigen, ernsthaften Niereninsuffizienz rät sich die Kontrolle des Patienten während der Behandlung.

Leberfunktionsstörung

Clomipramin wird in der Leber durch CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 und CYP1A2 umfassend metabolisiert. Eine Leberinsuffizienz kann sich auf die Pharmakokinetik auswirken. Bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion sollte Clomipramin vorsichtig verabreicht werden.

Ethnische Sensibilität

Zwar wurden die Auswirkungen der ethnischen Sensibilität und Rasse auf die Pharmakokinetik von Clomipramin bisher noch nicht umfassend untersucht, jedoch werden die Verstoffwechselung von Clomipramin und seines aktiven Metabolits durch genetische Faktoren beeinflusst, die zu einer mäßigen und umfassenden Verstoffwechselung des Arzneimittels und seines Metaboliten führen. Die Verstoffwechselung

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 19 von 21

von Clomipramin bei der weißen Population kann nicht auf die asiatische Population übertragen werden, insbesondere nicht auf die japanische und chinesische Bevölkerung, aufgrund der eindeutigen Unterschiede in Bezug auf die Verstoffwechselung von Clomipramin in diesen zwei ethnischen Bevölkerungsgruppen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus nicht-klinischen Daten geht kein besonderes Risiko für Menschen hervor. Diese Daten stammen aus konventionellen Tests im Bereich der Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Einnahme, Genotoxizität, Karzinogenpotenzial sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

Toxizität aufgrund einer wiederholten Einnahme

Phospholipidosis und testikuläre Veränderungen als Nebenwirkungen bei Phospholipidosis, häufig in Kombination mit trizyclischen Verbindungen, die bei mit Clomipraminhydrochlorid behandelten Ratten festgestellt werden, bei Dosen, die > 10-fach höher sind als die maximal empfohlene Tagesdosis für Menschen (MRHD). Die klinische Relevanz dieser Daten ist unbekannt.

Reproduktionstoxizität

Es konnten an Ratten bei einer oralen Dosis bis 24 mg/kg keine nachteiligen Wirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit festgestellt werden, weder in Bezug auf die männliche als auch die weibliche Fruchtbarkeit. Clomipraminhydrochlorid weist eine Embryotoxizität auf, was sich in Embryoletalität und Wachstumsverzögerung im Rahmen von Tests an Ratten und Mäusen (Ist-Dosen, die 5- bis 10-fach höher sind als die geschätzte orale Ist-MRHD von 5 mg/kg auf einer mg/kg Basis), jedoch nicht in Untersuchungen an Kaninchen. Die Sicherheitsmargen für eine erhöhte Embryoletalität basierend auf einer 2,5-fachen Dosis der oralen MHRD.

Bei Mäusen, Ratten und Kaninchen werden keine teratogenen Effekte wahrgenommen, bei einer Einnahme von Dosen bis 100, 50 und 60 mg/kg.

Mutagenität

Es wurden unterschiedliche *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätstests durchgeführt, wobei keine mutagene Aktivität von Clomipraminhydrochlorid festgestellt werden konnte.

Karzinogenität

Die Verabreichung von Clomipraminhydrochlorid an Ratten und Mäuse über 104 Wochen hat keinen Beweis für Karzinogenität ergeben, bei Dosen, die 16-20-fach höher waren als die geschätzte orale MRHD in Höhe von 5 mg/kg auf einer mg/kg Basis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Anafranil 10 mg überzogene Tabletten

Laktose, Glycerol, Maisstärke, Magnesiumstearat, Gelatine, Talk, Hypromellose, Titandioxid (E171), Copolyvidon, mikrokristalline Cellulose, Macrogol, Polyvidon, Eisenoxid (E172), Sucrose.

Anafranil 25 mg überzogene Tabletten

Kolloidales Siliciumdioxid, Stearinsäure, Laktose, Glycerol, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Hypromellose, Titandioxid (E171), Copolyvidon, mikrokristalline Cellulose, Macrogol, Polyvidon, Eisenoxid (E172), Sucrose.

Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 20 von 21

Kolloidales Siliciumdioxid, Calciumhydrogenphosphat, Calciumstearat, Polyakrylat, Hypromellose, Eisenoxid (E172), hydrogenisiertes Ricinusmacrogol, Talk, Titandioxid (E171).

Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung

Glycerol, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Bekannte Inkompatibilität: Anafranil Injektionslösung mit Diclofenac Injektionslösung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Anafranil 10 mg überzogene Tabletten und Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten: für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Anafranil 25 mg überzogene Tabletten: den Inhalt vor Feuchtigkeit schützen.

Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung: bei Zimmertemperatur (15°C-25°C) lagern und den Inhalt vor Licht schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Anafranil 10 mg überzogene Tabletten: Blisterpackungen zu 30, 120 und 150 überzogenen Tabletten.

Anafranil 25 mg überzogene Tabletten: Blisterpackungen zu 30, 120 und 150 überzogenen Tabletten + Unit Doses.

Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten: Blisterpackungen zu 42 teilbaren Retardtabletten + Unit Doses.

Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung: Packungen zu 10 und 50 (Krankenhauspackung) Ampullen zur intravenösen Injektion (Perfusion).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alfasigma S.p.A.
 Via Ragazzi del '99, n. 5
 40133 Bologna (BO)
 Italien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Anafranil 10 mg überzogene Tabletten: BE056007.

Anafranil 25 mg überzogene Tabletten: BE056016.

Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten: BE153027.

Module 1.3.1.1 – BE – DE	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg überzogene Tabletten Anafranil 25 mg überzogene Tabletten Anafranil Retard Divitabs 75 mg Retardtabletten Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Seite 21 von 21

Anafranil 25 mg/2 ml Injektionslösung: BE056025.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1.06.1969.

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.02.2006.

10. STAND DER INFORMATION

Genehmigungsdatum: 06/2024