

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anafranil 75 mg retard, Retardtabletten

Wirkstoff: Clomipraminhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette (teilbar) enthält 75 mg Clomipraminhydrochlorid, entsprechend 67,2 mg Clomipramin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2:1), Poly(oxyethylen)-(7–60)-glyceroltris(12-hydroxyoctadecanoat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Pinkfarbene, oblonge Tabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Länge: ca. 13,2 mm

Breite: ca. 5,2 mm

Dicke: ca. 4,6 mm

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Anafranil 75 mg retard wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Beginn der Anwendung von Anafranil 75 mg retard muss eine bestehende Hypokaliämie behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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

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

Zur Vorbeugung gegen ein mögliches Serotonin-Syndrom wird zur Einhaltung der empfohlenen Dosen von Anafranil 75 mg

retard geraten. Jede Dosiserhöhung sollte nur mit besonderer Vorsicht vorgenommen werden, wenn gleichzeitig andere direkte oder indirekte Serotonin-Agonisten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Dosierung**Depressionen, Zwangsstörungen, Phobien und Panikstörungen:**

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

Nach deutlicher Besserung sollte die Behandlung über mehrere Wochen bis Monate mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 Retardtablette Anafranil 75 mg retard weitergeführt werden. Das Ende der depressiven Phase ist durch vorsichtige Dosisreduktion zu ermitteln. Hierfür kann ½ Retardtablette Anafranil 75 mg retard (entsprechend 37,5 mg Clomipraminhydrochlorid) verwendet werden.

Narkoleptisches Syndrom:

Einmal täglich 1 Retardtablette Anafranil 75 mg retard (entsprechend 75 mg Clomipraminhydrochlorid) vorzugsweise abends. Ist eine niedrigere Dosierung angezeigt, kann eine ½ Retardtablette Anafranil 75 mg retard (entsprechend 37,5 mg Clomipraminhydrochlorid), eingesetzt werden.

Chronische Schmerzzustände:

Einmal täglich 1 Retardtablette Anafranil 75 mg retard (entsprechend 75 mg Clomipraminhydrochlorid) vorzugsweise abends. Ist eine niedrigere Dosierung angezeigt, kann eine ½ Retardtablette Anafranil 75 mg retard (entsprechend 37,5 mg Clomipraminhydrochlorid) eingesetzt werden. In schweren Fällen kann die Dosis innerhalb einer Woche in Abhängigkeit von der Verträglichkeit auf 2 Retardtabletten Anafranil 75 mg retard (entsprechend 150 mg Clomipraminhydrochlorid) täglich gesteigert werden.

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

Die Retardtabletten können halbiert werden.

Art der Anwendung

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

Hinweise

Die einleitende Behandlung ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Behandlung durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen. Ein plötzliches Absetzen einer längerfristigen, hochdosierten Therapie mit Anafranil 75 mg retard sollte vermieden werden, da mit Absetzsymptomen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen zu rechnen ist.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Anafranil 75 mg retard darf nicht angewendet werden bei:

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

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

Trizyklische Antidepressiva senken bekanntermaßen die Krampfschwelle. Daher darf Anafranil 75 mg retard nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie oder anderen prädisponierenden Faktoren wie z. B. Hirnschäden unterschiedlicher Ätiologie, gleichzeitiger Anwendung von Neuroleptika, nach Alkoholkonsum oder Absetzen von Arzneimitteln mit antikonvulsiven Eigenschaften (z. B. Benzodiazepine) angewendet werden. Es ist möglich, dass das Auftreten von Krampfanfällen dosisabhängig ist. Daher darf die empfohlene tägliche Gesamtdosis von Anafranil 75 mg retard nicht überschritten werden.

Anafranil 75 mg retard darf nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffi-

zienz und Vorschädigungen des Herzens, insbesondere bei Erregungsleitungsstörungen, angewendet werden: Patienten mit vorbestehendem AV-Block I. Grades oder anderen Erregungsleitungsstörungen, vor allem Linksschenkelblock, sollten nur unter engmaschiger EKG-Kontrolle, Patienten mit vorbestehenden höhergradigen AV-Blockierungen oder diffusen supraventrikulären oder ventrikulären Erregungsleitungsstörungen nur in Ausnahmefällen mit Anafranil 75 mg retard behandelt werden.

Es besteht das Risiko einer QTc-Verlängerung und von Torsades des Pointes, insbesondere bei Dosen, die über der therapeutischen Dosis liegen, oder bei erhöhten Plasmakonzentrationen von Clomipramin, wie sie bei gleichzeitiger Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) auftreten. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Kumulation von Clomipramin im Plasma verursachen können, vermieden werden. Ebenso sollten keine Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Es ist nachgewiesen, dass Hypokaliämie einen Risikofaktor für QTc-Verlängerungen und Torsades des Pointes darstellt. Daher muss eine bestehende Hypokaliämie vor Beginn der Anwendung von Anafranil 75 mg retard behandelt werden und Anafranil 75 mg retard sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Gabe von SSRIs, SNRIs oder Diuretika (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Wegen seiner anticholinergen Eigenschaften sollte Anafranil 75 mg retard nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck, Engwinkelglaukom oder Harnverhalt (z. B. bei Prostataerkrankungen) in der Anamnese.

Wegen des Risikos eines Serotonin-Syndroms ist es ratsam, sich an die empfohlenen Dosierungen zu halten und Dosissteigerungen mit besonderer Vorsicht vorzunehmen, wenn gleichzeitig andere serotonerg wirkende Arzneimittel angewendet werden. Ein Serotonin-Syndrom mit Symptomen wie Hyperpyrexie, Muskelkrämpfe, Agitiertheit, Krampfanfälle, Delirium und Koma kann möglicherweise auftreten, wenn Anafranil 75 mg retard gleichzeitig mit serotonerg wirkenden Arzneimitteln wie SSRIs, SNRIs, trizyklischen Antidepressiva, Lithium oder Buprenorphin gegeben wird. Für Fluoxetin wird eine Auswaschphase von zwei bis drei Wochen vor und nach der Behandlung mit Fluoxetin empfohlen.

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

Bei vielen Patienten mit Angststörungen treten zu Beginn der Behandlung mit Anafranil 75 mg retard verstärkte Angstzustände auf (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und

Dauer der Anwendung“). Diese initiale paradoxe Verstärkung der Angstzustände ist besonders ausgeprägt während der ersten Tage der Behandlung und klingt im Allgemeinen innerhalb von zwei Wochen ab.

Gelegentlich wurde die Auslösung einer Psychose bei schizophrenen Patienten, die trizyklische Antidepressiva erhielten, beobachtet.

Bei Patienten mit manisch-depressiven Erkrankungen kann es bei Behandlung in der depressiven Phase zu hypomanischen und manischen Episoden kommen. Reduktion der Dosis von Anafranil 75 mg retard oder Absetzen des Präparates und Gabe eines Antipsychotikums kann dann erforderlich sein sowie nach Ende der Episode die erneute niedrig dosierte Gabe von Anafranil 75 mg retard.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

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

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Anafranil 75 mg retard verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

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

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

einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Die periodische Kontrolle der Leberenzyme ist bei Patienten mit Lebererkrankungen angezeigt.

Da es unter der Behandlung mit Antidepressiva zu Blutbildveränderungen kommen kann, sollte unter Gabe von Anafranil 75 mg retard das Blutbild kontrolliert werden. Entsprechende Kontrollen sind insbesondere bei Auftreten von Fieber und gripalen Infekten während der gesamten Dauer der Behandlung angezeigt.

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

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

Bei der Behandlung schwer depressiver Patienten ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass das Risiko eines Suizids mit zum Krankheitsbild gehört und bis zum Eintritt einer relevanten Symptomremission trotz Behandlung fortbesteht. Diese Patienten bedürfen in der initialen Therapiephase einer sorgfältigen Überwachung und ggf. einer stationären Behandlung. Zu Beginn der Behandlung kann eine Kombinationstherapie mit Benzodiazepinen oder Neuroleptika angezeigt sein (siehe Abschnitte 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Anafranil 75 mg retard wurde seltener als andere trizyklische Antidepressiva in tödlicher Überdosis genommen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Anafranil 75 mg retard sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen. Studien mit anderen Antidepressiva (SSRI, SNRI) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten, Selbstschädigung und feindseligem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Diese Risiken können auch für Clomipraminhydrochlorid nicht ausgeschlossen werden.

Außerdem ist Clomipraminhydrochlorid in allen Altersgruppen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden.

Darüber hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor (siehe auch Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

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

Vor chirurgischen Eingriffen sollte der Anästhesist über die Therapie mit Anafranil 75 mg retard informiert werden, da wenig über die gleichzeitige Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva und Anästhetika (lokal oder systemisch) bekannt ist (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

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

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

Abruptes Beenden einer Therapie mit Anafranil 75 mg retard sollte wegen möglicher Absetzphänomene vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Poly(oxyethylen)-(7–60)-glyceroltris(12-hydroxyoctadecanoat) kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Adrenerge Neuronenhemmer

Anafranil 75 mg retard kann die antihypertensiven Wirkungen von Guanethidin, Betanidin, Reserpin, Clonidin und Alpha-Methyl dopa vermindern oder aufheben, bei mit Clonidin behandelten Patienten kann es zu einem Wiederanstieg des Blutdrucks (Rebound-Hypertension) kommen. Patienten mit medikamentös behandlungsbedürftiger arterieller Hypertonie sollten daher Antihypertensiva mit anderen Wirkmechanismen wie beispielsweise Diuretika, Vasodilatoren oder Betarezeptoren-Blocker erhalten.

Anticholinerg wirkende Substanzen

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

Zentraldämpfende Substanzen

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Arznei-

mittel (z.B. Barbiturate, Benzodiazepine oder systemische Anästhetika) können bei gleichzeitiger Einnahme von Anafranil 75 mg retard verstärkt werden.

Diuretika

Diuretika können zur Hypokaliämie führen, die wiederum das Risiko einer QTc-Verlängerung und von Torsades des Pointes erhöht. Daher muss eine Hypokaliämie vor Beginn der Anwendung von Anafranil 75 mg retard behandelt werden.

MAO-Hemmstoffe

Soll Anafranil 75 mg retard nach einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewandt werden, ist ein Intervall von mindestens 14 Tagen einzuhalten, da sonst schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (u. a. Hyperaktivität, Hochdruckkrisen, Hyperpyrexie, Spastizität, Konvulsionen, Myoklonien, Delirien, Koma) auftreten können. Dasselbe Vorsicht ist geboten, wenn MAO-Hemmer im Anschluss an eine Therapie mit Anafranil 75 mg retard verabreicht werden sollen. Nach o. g. Zeitraum sollte vorsichtig mit Anafranil 75 mg retard bzw. MAO-Hemmern begonnen und die Dosierung langsam stufenweise erhöht werden, bis unter Überwachung eine optimale Einstellung erreicht ist. Es gibt Grund zu der Annahme, dass Anafranil 75 mg retard bereits 24 Stunden nach einem reversiblen, selektiven MAO-A-Hemmstoff wie Moclobemid gegeben werden kann, aber das Zwei-Wochen-Intervall sollte bei umgekehrter Reihenfolge eingehalten werden.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe

Die gleichzeitige Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen und Anafranil 75 mg retard kann zu additiven Effekten auf das serotonerge System führen.

Serotonerg wirkende Substanzen

Ein Serotonin-Syndrom kann möglicherweise auftreten, wenn Anafranil 75 mg retard gleichzeitig mit serotonerg wirkenden Substanzen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRI), trizyklischen Antidepressiva, Lithium oder Buprenorphin angewendet wird. Vor und nach Behandlung mit Fluoxetin wird eine Auswaschphase von 2–3 Wochen empfohlen.

Sympathomimetika

Bei gleichzeitiger Verabreichung kann Anafranil 75 mg retard die kardiovaskuläre Wirkung von Sympathomimetika wie Epinephrin (Adrenalin), Norepinephrin (Noradrenalin), Isoprenalin, Ephedrin und Phenylephrin (z. B. Lokalanästhetika), sowie von Nasentropfen, die Sympathikomimetika enthalten, verstärken.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Anafranil 75 mg retard (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/Sparteine-Metabolismus-Phenotyp kann der Plasmaspiegel bis auf das Dreifache erhöht sein unter Umwandlung zum Phenotyp des langsamen Metabolisierers. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP1A2-, CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitoren ist eine Erhöhung der Clomipramin- und eine Erniedrigung der N-Desmethyldomipramin-Konzentration im Plasma zu erwarten. Dies muss nicht notwendigerweise zu einer Beeinflussung der Gesamtparmakologie führen.

- MAO-Hemmstoffe, die in vivo starke CYP2D6-Inhibitoren sind, wie z. B. Moclobemid, sind für eine gleichzeitige Anwendung mit Anafranil 75 mg retard kontraindiziert.
- Antiarrhythmika wie Chinidin und Propafenon, die starke CYP2D6-Inhibitoren sind, dürfen nicht gleichzeitig mit trizyklischen Antidepressiva angewendet werden.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRI) 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-Desmethyldomipramin wurde ca. um das Zweifache gesenkt.).
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Anafranil 75 mg retard und Neuroleptika (z. B. Phenothiazine) kann es zur Erhöhung der Blutspiegel trizyklischer Antidepressiva wie Clomipramin mit Erniedrigung der Krampfschwelle und der Auslösung von zerebralen Krampfanfällen kommen. Unter der Kombination von Anafranil 75 mg retard und Thioridazin sind schwere Herzrhythmusstörungen beobachtet worden.
- Die Plasmakonzentration von Anafranil 75 mg retard kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Cimetidin, Methylphenidat, Alprazolam oder Disulfiram erhöht sein, so dass die Dosis von Anafranil 75 mg retard entsprechend reduziert werden sollte.
- Es wurden keine Wechselwirkungen bei chronischer Anwendung von oralen Kontrazeptiva (täglich 15 oder 30 mg Ethinylestradiol) und Anafranil 75 mg retard (täglich 25 mg) dokumentiert. Estrogene gelten nicht als CYP2D6-Inhibitoren, das in die Ausscheidung von Clomipramin hauptsächlich eingebundene Enzym. Daher sind Wechselwirkungen nicht zu erwarten. Dennoch wurden in wenigen Fällen bei gleichzeitiger Gabe hoher Estrogen-Dosen (50 mg täglich) und des

trizyklischen Antidepressivums Imipramin eine erhöhte Nebenwirkungsrate und ein verstärktes therapeutisches Ansprechen festgestellt. Die Relevanz dieser Fälle für Clomipramin und niedrigere Estrogen-Dosen ist unklar. Die Überwachung des therapeutischen Ansprechens auf trizyklische Antidepressiva bei gleichzeitig hohen Estrogen-Dosen (50 mg täglich) wird empfohlen und Dosisanpassungen können notwendig sein.

- Trizyklische Antidepressiva können die antikoagulatorische Wirkung von Cumarinderivaten wie z.B. Warfarin potenzieren, indem sie deren hepatische Metabolisierung hemmen. Es gibt keinen Hinweis, dass Anafranil 75 mg retard die Metabolisierung von Antikoagulantien wie Warfarin hemmt, dennoch sollten Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Anafranil 75 mg retard und oralen Antikoagulantien verstärkt überwacht werden.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die Cytochrom-P450-Enzyme, insbesondere CYP3A4, CYP2C19 und/oder CYP1A2, induzieren, können die Metabolisierung von Clomipramin beschleunigen und die Wirksamkeit von Anafranil 75 mg retard herabsetzen.
- CYP3A4- und CYP2C19-Induktoren wie Rifampicin oder Antikonvulsiva (z.B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) können die Plasmakonzentration von Clomipramin herabsetzen.
- Induktoren von CYP1A2 (z.B. Nikotin/Bestandteile des Zigarettenrauchs) vermindern die Plasmakonzentration von trizyklischen Antidepressiva. Bei Zigarettenrauchern waren die Plasmakonzentrationen im Steady-State im Vergleich zu Nichtrauchern halb so hoch (keine Veränderung der Plasmakonzentration von N-Desmethyl-clomipramin).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die klinischen Erfahrungen mit Anafranil 75 mg retard in der Schwangerschaft sind begrenzt. In tierexperimentellen Studien wurden reproduktionstoxische Wirkungen, aber keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe 5.3). Da in Einzelfällen über einen möglichen Zusammenhang zwischen trizyklischen Antidepressiva und nachteiligen Effekten (Entwicklungsstörungen) auf den Fötus berichtet wurde, ist die Anwendung von Anafranil 75 mg retard während der Schwangerschaft zu vermeiden und nur dann in Betracht zu ziehen, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Da es bei Neugeborenen, deren Mütter bis zur Geburt Anafranil 75 mg retard einneh-

men, u. U. zu Symptomen wie Atemstörungen, Unruhe, Lethargie, Koliken, Reizbarkeit, Muskelhypo-/Muskelhypertonie, Tremor oder Spasmen, Zyanose, Hyperthermie und Krämpfen während der ersten Stunden oder Tage kommen kann, sollte – soweit vertretbar – erwogen werden, Anafranil 75 mg retard zumindest 7 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin zu reduzieren oder abzusetzen. Diese beobachteten Symptome werden als Entzugs- bzw. Absetzerscheinungen angesehen.

Stillzeit

Da der Wirkstoff von Anafranil 75 mg retard in die Muttermilch übergeht, soll der Säugling nicht gestillt werden.

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch und besonders in den ersten Tagen der Therapie kann Anafranil 75 mg retard wegen Sehstörungen, Benommenheit und anderer ZNS-Effekte (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen zentralwirksamen Medikamenten. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten, zumindest während der ersten Tage der Behandlung, unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind üblicherweise leichter und vorübergehender Natur und verschwinden im Laufe der Behandlung oder mit Dosisreduktion. Sie korrelieren aber nicht immer mit der Dosis oder Plasmakonzentration. Oft ist es zudem schwierig, unerwünschte Effekte von Symptomen der Depression wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Agitation, Angst, Obstipation und Mundtrockenheit abzugrenzen.

Wenn schwerwiegende neurologische oder psychische Reaktionen eintreten, sollte Anafranil 75 mg retard abgesetzt werden.

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

Siehe Tabelle auf Seite 5

Verschiedenes

Die folgenden Symptome treten häufig nach plötzlicher Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduktion auf: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität und Angstgefühl.

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wur-

den, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder tricyclischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome der Überdosierung mit Anafranil 75 mg retard 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.

a) Symptome der Intoxikation

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

Folgende Symptome können auftreten:

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

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

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

b) Therapie von Intoxikationen

Jeder Verdacht auf Einnahme einer Überdosis Anafranil 75 mg retard – besonders bei Kindern – erfordert eine Hospitalisierung mit enger Überwachung für zumindest 72 Stunden. Die Verabreichung von Physostigmin ist umstritten, da das Risiko von epileptischen Anfällen, Bradykardie und Asystolie erhöht werden kann. Physostigmin kann jedoch verschiedene zentrale In-

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Purpura	
Erkrankungen des Immunsystems				systemische anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen mit Hypotonie	
Endokrine Erkrankungen				SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion oder Schwartz-Bartter-Syndrom)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitsteigerung	Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen	innere Unruhe	Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Halluzinationen (insbesondere bei älteren Patienten oder Parkinson-Kranken), Angstzustände, Erregung, Schlafstörungen, Hypomanie oder Manie, Aggressivität, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Persönlichkeitsstörungen, verstärkte Depression, Schlaflosigkeit, Alpträume, Gähnen, Delir	Aktivierung psychotischer Symptome		suizidale Gedanken, suizidales Verhalten*
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Myoklonien	Sprachstörungen, Parästhesien, Muskelhypertonie, Gesichtsmuskelstörungen	Konvulsionen, Ataxie	Malignes Neuroleptisches Syndrom	
Augenerkrankungen	visuelle Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen	Mydriasis		Glaukom	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Herzerkrankungen		Sinustachykardien, Palpitationen, orthostatische Dysregulation, klinisch irrelevante EKG-Veränderungen beim Herzgesunden (z.B. ST und T-Veränderungen)	Arrhythmie, Blutdrucksteigerung	Reizleitungsstörungen (z. B. QRS-Verbreiterung, Verlängerung des QT-Intervalls, PQ-Veränderungen, Schenkelblock, Torsades des Pointes, besonders bei Patienten mit Hypokaliämie)	
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Allergische Alveolitis (Pneumonitis) mit oder ohne Eosinophilie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation	Erbrechen, abdominale Beschwerden, Diarrhö			
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis mit oder ohne Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen	Allergische Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria), Photosensibilität, Pruritus			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschwäche			Rhabdomyolyse (als Komplikation des Malignen Neuroleptischen Syndroms)

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Miktionsstörungen			Harnsperrre	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	sexuelle Funktionsstörungen (Störung von Libido und Potenz)	Galaktorrhö, Gynäkomastie			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit			Ödeme (lokal oder generalisiert), Haarausfall, Hyperpyrexie	
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Anstieg der Leberenzymaktivitäten (meist Transaminasen)		EEG-Veränderungen	

* Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Anafranil 75 mg retard oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

toxikationssymptome (Delir, Koma, Myoklonus, extrapyramidale Symptome) schnell und erfolgreich durchbrechen. Auch bei Intoxikationen mit tachykarden Rhythmusstörungen, die häufig mit ventrikulären Extrasystolen und/oder Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock, QRS-Verbreiterung, AV-Block) auftreten, eignet sich Physostigmin. Unter intensivmedizinischer Überwachung (EKG-Kontrolle) werden 2 bis maximal 8 mg Physostigmin/h infundiert. Leitsymptome sind die Herzfrequenz und der QRS-Komplex.

Vorsicht bei Hypotonie.

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

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

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

Bei Überdosierung sind folgende Maßnahmen einzuleiten:

- Ateminsuffizienz: Intubation und künstliche Beatmung.
- Schwere Hypotonie: entsprechende Lagerung des Patienten. Verabreichung von Plasma-Expander, Dopamin oder Dobutamin als Tropfinfusion.
- Herzrhythmusstörungen müssen individuell behandelt werden; evtl. Implantation eines Herzschrittmachers; Ausgleich niedriger Kaliumwerte und einer möglichen Azidose.
- Konvulsionen: Verabreichung von Diazepam i.v. oder eines anderen krampflösenden Mittels, wie z.B. Phenobarbital oder Paraldehyd (diese Substanzen kön-

nen eine bestehende Ateminsuffizienz, Hypotonie oder ein Koma verstärken).

- Dialyse und Hämodialyse sind wegen des hohen Verteilungsvolumens von Clomipramin nicht von Nutzen.

c) Gegenmittel

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Trizyklisches Antidepressivum, ATC-Code: N06A A04

Wirkmechanismus

Clomipramin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit geringer sedierender Wirkkomponente. Darüber hinaus zeigt Clomipramin eine antinozizeptive Wirkung. Akut gegeben zeigt Clomipramin eine sehr starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Serotonin und eine weniger stark ausgeprägte Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Norepinephrin (Noradrenalin) und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholinozeptoren (M_1 und M_2), Histaminrezeptoren (H_1 stärker als H_2), an α -Adrenorezeptoren (α_1 stärker als α_2) und Serotoninrezeptoren ($5-HT_2$ stärker als $5-HT_1$). Der Hauptmetabolit Desmethylclomipramin hemmt dagegen die neuronale Aufnahme von Norepinephrin (Noradrenalin) stärker als von Serotonin.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird die Wirksubstanz von Anafranil 75 mg retard vollständig resorbiert.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit des unretardierten Anafranil beträgt aufgrund eines ausgeprägten Metabolismus bei der ersten

Leberpassage (First-pass-Metabolismus) etwa 50 %. Dabei wird hauptsächlich der ebenfalls aktive Metabolit N-Desmethylclomipramin gebildet. Die relative Bioverfügbarkeit des retardierten Anafranil beträgt im Vergleich zur unretardierten Form etwa 90 %.

Verteilung

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

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

Bei täglicher peroraler Verabreichung konstanter Dosen von Anafranil 75 mg retard zeigen die Steady-state-Konzentrationen von Clomipramin starke Schwankungen. Bei der üblichen Dosis von 1×75 mg Anafranil 75 mg retard pro Tag werden interindividuelle Konzentrationen zwischen 20 und 175 ng/ml erreicht. Diese Streuung gibt die interindividuellen Unterschiede von Verteilungsvolumen des Medikamentes und Clearance wieder. Die intraindividuellen Schwankungen sind wesentlich geringer.

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

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

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

Biotransformation

Als Stoffwechselprozesse finden sich Demethylierung, Hydroxylierung in verschiedenen Positionen und Glukuronidierung. Der hauptsächliche Abbaupfad ist die Demethylierung, wobei der ebenfalls aktive

Metabolit N-Desmethyldesmipramin gebildet wird, gefolgt von einer Hydroxylierung und weiterer Konjugation von N-Desmethyldesmipramin 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.

Elimination

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

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

Bedingt durch eine verminderte Clearance von Clomipramin im Plasma benötigen ältere Patienten niedrigere Dosen von Anafranil 75 mg retard als Erwachsene mittleren Alters.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Calciumstearat
Eisen(III)-hydroxid-oxid E 172
Hypromellose
Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2 : 1)
Poly(oxyethylen)-(7 – 60)-glyceroltris(12-hydroxyoctadecanoat)
hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Titandioxid E 171

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art der Behältnisse

Aluminium-PVC-Blisterpackungen

Packungsgrößen

20 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten
Klinikpackung mit 600 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150 – 151
14199 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 338427-0
E-Mail: info.germany@esteva.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

4088.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
11. April 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt