

Anafranil®

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Clomipramini hydrochloridum

Hilfsstoffe

Anafranil 10 mg: Lactose-Monohydrat (33.25 mg), Maisstärke, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

Überzug: Talk, Hypromellose, Copovidon, Titandioxid (E171), Saccharose (28.23 mg), Povidon K 30, gelbes Eisenoxid (E172), Macrogol 8000, mikrokristalline Cellulose.

Anafranil 25 mg: Lactose-Monohydrat (15 mg), Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure, Talk, Magnesiumstearat, Glycerol 85% (0.25 mg).

Überzug: Talk, Hypromellose, Copovidon, Titandioxid (E171), gelbes Eisenoxid (E172), Saccharose (16.5 mg), Povidon K 30, Macrogol 8000, mikrokristalline Cellulose.

Anafranil SR 75 mg: Calciumhydrogenphosphat-dihydrat, Polyacrylat-Dispersion 30%, Calciumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Überzug: Hypromellose, Talk, Macrogolglycerolhydroxystearat (0.235 mg), Titandioxid (E171), rotes Eisenoxid (E172).

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Filmtablette Anafranil enthält 10 mg resp. 25 mg Clomipramini hydrochloridum.

1 Retardtabletten Anafranil SR (SR = slow release) enthält 75 mg Clomipramini hydrochloridum.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Erwachsene

Depressionen verschiedener Ätiologie und Symptomatologie:

- Endogene, reaktive, neurotische, organische, larvierte und Involutionsdepression.
- Depression bei Schizophrenie und Psychopathie.
- Depressive Syndrome infolge von Präsenium und Senium, chronischen Schmerzzuständen und chronisch somatischen Erkrankungen.
- Depressive Verstimmungen reaktiver, neurotischer und psychopathischer Natur.

Weitere Anwendungsgebiete:

- Phobien und Panik-Attacken.
- Zwangsstörungen.

- Kataplexie bei Narkolepsie.
- Chronische Schmerzzustände (v.a. Schmerzen bei Krebs, neuropatische Schmerzen und idiopathisches Schmerzsyndrom).

Kinder und Jugendliche

Zwangsstörungen.

Enuresis nocturna nach dem 6. Lebensjahr und nach Ausschluss organischer Ursachen, vorsichtiger Abwägung von Nutzen und Risiken. Mögliche alternative Therapien sollten in Erwägung gezogen werden.

Für die Anwendung von Anafranil bei Kindern und Jugendlichen gibt es keine genügende Evidenz zur wirksamen und sicheren Behandlung von depressiven Zuständen unterschiedlicher Aetiologie, Phobien, Panikattacken, Kataplexie bei Narkolepsie und chronischen Schmerzzuständen. Anafranil soll deshalb in diesen Indikationen bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren nicht angewendet werden.

Dosierung/Anwendung

Bevor die Behandlung mit Anafranil begonnen wird, muss eine allfällige Hypokaliämie behandelt werden (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Der Dosierungsmodus ist individuell zu bestimmen und dem Krankheitszustand anzupassen. Grundsätzlich muss versucht werden, mit möglichst niedrigen Dosen und einer vorsichtigen Dosissteigerung einen optimalen Effekt zu erzielen, vor allem bei der Behandlung älterer (ab 65 Jahren) und jugendlicher Patienten, die auf Anafranil im Allgemeinen stärker ansprechen als Patienten mittlerer Altersstufen (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Retardtabletten dürfen halbiert, jedoch nicht zerkaut werden. Sie sind exakt teilbar und ermöglichen eine weitgehend individuelle Dosierung.

Die optimal eingestellte Dosis sollte als Erhaltungstherapie weitergeführt werden. Bei Patienten mit rezidivierenden Depressionen in der Vorgeschichte kann in Abhängigkeit vom individuellen Risiko eines Rückfalls eine Erhaltungstherapie über einen längeren Zeitraum angezeigt sein. Die Dauer und der weitere Bedarf dieser Therapie sollten periodisch überprüft werden.

Als Vorsichtsmassnahme wegen möglicher QT-Verlängerung und serotoninergem toxischer Reaktionen sollte die empfohlene Dosis von Anafranil nicht überschritten werden. Falls gleichzeitig mit anderen QT verlängernden oder serotoninergen Arzneimitteln behandelt wird, ist bei der Dosissteigerung von Anafranil Vorsicht geboten (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

Ein plötzlicher Therapieabbruch ohne medizinischen Grund kann zu unerwünschten Wirkungen führen und sollte vermieden werden. Falls Anafranil nach einer langen Therapiedauer abgesetzt werden soll, sollte die Dosis stufenweise reduziert und der Patient bzw. die Patientin sorgfältig überwacht werden.

Depressionen, Zwangsstörungen und Phobien

Beginn der Therapie bei Erwachsenen mit 2-3x/d 1 Filmtablette zu 25 mg oder 1x/d (vorzugsweise abends) 1 Retardtablette zu 75 mg.

Stufenweise Erhöhung der Tagesdosis z.B. um jeweils 25 mg im Abstand von einigen Tagen (abhängig von der Verträglichkeit) bis zu 4-6 Filmtabletten zu 25 mg oder 2 Retardtabletten zu 75 mg im Laufe der 1. Behandlungswoche. In schweren Fällen kann diese Dosis bis maximal 250 mg/d gesteigert werden.

Nach deutlicher Besserung Übergang auf eine Tageserhaltungsdosis von durchschnittlich 2-4 Filmtabletten zu 25 mg oder 1 Retardtablette zu 75 mg.

Panik-Attacken, Agoraphobie

Initial bei Erwachsenen 1 Filmtablette zu 10 mg täglich. Entsprechend der Verträglichkeit Steigerung der Dosis bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung. Die erforderliche Tagesdosis ist individuell sehr unterschiedlich und liegt zwischen 25 mg und 100 mg. Sie kann gegebenenfalls auf 150 mg erhöht werden. Es ist empfehlenswert, die Therapie nicht vor Ablauf von 6 Monaten abzubrechen und während dieser Zeit die Erhaltungsdosis langsam abzubauen.

Kataplexie bei Narkolepsie

Oral bei Erwachsenen 25-75 mg/d.

Chronische Schmerzzustände

Bei chronischen Schmerzzuständen bei Erwachsenen muss die Dosierung individuell angepasst werden (10-150 mg/d), unter Berücksichtigung (und gegebenenfalls Reduktion) einer eventuellen Kombinationstherapie mit Analgetika.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Zwangsstörungen bei Kindern und Jugendlichen

Jugendliche sprechen auf Anafranil im Allgemeinen stärker an als Patienten mittlerer Altersstufen. Anafranil sollte daher bei diesen Patienten unter vorsichtiger Dosissteigerung verabreicht werden (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)

Es liegen begrenzte klinische Daten in der Kurzzeitbehandlung von Kindern ab dem 10. Lebensjahr und Jugendlichen vor.

Die Initialdosierung beträgt wie bei Erwachsenen 25 mg/d. Die Dosis sollte während den ersten 2 Wochen allmählich erhöht und gegebenenfalls in mehrere Einzeldosen aufgeteilt werden, je nach Verträglichkeit bis zu einer Tageshöchstdosis von 3 mg/kg, höchstens aber 100 mg. Danach kann die Dosierung während den folgenden Wochen allmählich auf eine Tageshöchstdosis von 3 mg/kg, höchstens aber 200 mg/d erhöht werden.

Enuresis nocturna bei Kindern und Jugendlichen (erst bei Kindern ab 6 Jahren verordnen)

Initiale Tagesdosis

6-8 Jährige: 2-3 Filmtabletten zu 10 mg.

9-12 Jährige: 1-2 Filmtabletten zu 25 mg.

Kinder über 12 Jahren: 1-3 Filmtabletten zu 25 mg.

Die höhere Dosisvariante gilt für jene Fälle, die nach einer Woche nicht voll angesprochen haben und soll nicht überschritten werden.

Die Behandlung sollte maximal 3 Monate dauern, inkl. schrittweisem Ausschleichen.

Die Filmtabletten als Einzelgabe nach dem Nachtessen verabreichen, wobei Kinder, die früh einnässen, einen Teil der Dosis bereits um 16 Uhr einnehmen sollten.

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen sind die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen betreffend Suizidrisiko besonders zu beachten (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Für die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sollte Anafranil mit Vorsicht dosiert werden, da es zur Erhöhung der Plasmakonzentration der Clomipramin-Metaboliten kommen kann (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik, Kinetik spezieller Patientengruppen»).

Ältere Patienten

Ältere Patienten ab 65 Jahren sprechen auf Anafranil im Allgemeinen stärker an als Patienten mittlerer Altersstufen. Eine Dosissteigerung Anafranil sollte daher bei diesen Patienten unter vorsichtiger Dosissteigerung erfolgen (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen Clomipramin oder einem Hilfsstoff von Anafranil oder Kreuzsensibilität gegen trizyklische Antidepressiva aus der Gruppe der Dibenzazepine.

Antiarrhythmika wie Chinidin und Propafenon, bei denen es sich um starke CYP2D6-Inhibitoren handelt, dürfen nicht mit trizyklischen Antidepressiva kombiniert werden.

Anafranil darf nicht in Kombination oder innerhalb von 14 Tagen vor oder nach Behandlung mit einem nicht-selektiven irreversiblen oder selektiven irreversiblen MAO-Hemmer gegeben werden (s. «Interaktionen»). Die gleichzeitige Behandlung mit einem selektiven reversiblen MAO-A-Hemmer, z.B. Moclobemid, oder einem reversiblen, nicht-selektiven MAO-Hemmer, z.B. Linezolid, ist ebenfalls kontraindiziert (s. «Interaktionen»).

Bei frischem Myokardinfarkt sowie bei einem angeborenen verlängerten QTc-Syndrom ist die Verabreichung ebenfalls kontraindiziert.

Anafranil sollte nicht verabreicht werden bei

- akuten Intoxikationen mit zentraldämpfenden Pharmaka wie Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka oder mit Alkohol,
- akutem Harnverhalten,
- akuten Delirien,
- unbehandeltem Engwinkelglaukom,
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung,
- Pylorusstenose,

- paralytischem Ileus.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Bei Umstellung der Therapie auf eine andere Darreichungsform und/oder ein anderes Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff ist Vorsicht geboten. Der Patient sollte adäquat kontrolliert werden.

Suizidrisiko

Eine Depression geht einher mit einem erhöhten Risiko von Suizidgedanken, Selbstverletzungen und vollendetem Suizid. Auch unter antidepressiver Therapie kann es zu einer Verstärkung von Suizidgedanken und Suizidverhalten kommen.

Anafranil 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.

Aufgrund von Daten aus publizierten Studien mit selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRIs) und vergleichbaren Präparaten besteht ein erhöhtes Suizidrisiko unter der Behandlung von Depressionen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu 25 Jahren). Ein ähnlicher Effekt kann bei anderen Antidepressiva (auch bei Anafranil), bei denen solche Daten nicht vorliegen, nicht ausgeschlossen werden.

Patienten unter Behandlung mit Antidepressiva müssen deshalb engmaschig in Bezug auf Zeichen einer Depressionsverschlechterung, insbesondere von suizidalem Verhalten, sowie von Unruhe und/oder Akathisie (innere Unruhe, psychomotorische Agitiertheit) überwacht werden, dies vor allem zu Beginn der Behandlung und bei Dosisänderungen. Auch nach Beendigung der Behandlung müssen die Patienten gut überwacht werden, da solche Symptome sowohl als Zeichen eines Entzugs oder eines beginnenden Rückfalls auftreten können.

Andere psychiatrische Diagnosen als eine Depression können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko von Suizidverhalten einhergehen und es sind deshalb die gleichen Vorsichtsmassnahmen zu beachten wie bei der Behandlung einer Depression. Familienangehörige und Betreuungspersonen von Patienten sollten darauf hingewiesen werden, auf das Auftauchen von anderen psychiatrischen Symptomen (s. «Unerwünschte Wirkungen») und Suizidalität zu achten und diese unverzüglich dem behandelnden Arzt /der behandelnden Ärztin zu melden.

Eine antidepressive Therapie ist nicht geeignet, eine wegen Selbstgefährdung indizierte Hospitalisation zu vermeiden. Vor allem zu Beginn der Therapie soll das Arzneimittel in der kleinsten angemessenen Packungsgrösse verschrieben werden, um das Risiko einer Selbstgefährdung zu vermindern.

Bezüglich der Gefahr tödlicher Überdosierung wurden mit Anafranil weniger Todesfälle als mit anderen trizyklischen Antidepressiva verzeichnet. Anafranil sollte in der kleinstmöglichen Dosis, welche ein optimales Patientenmanagement ermöglicht, verschrieben werden, um das Risiko einer Überdosierung zu senken.

Andere psychiatrische Wirkungen

Bei vielen Patienten mit Panik-Attacken treten zu Beginn der Behandlung mit Anafranil verstärkte Angstsymptome auf. Diese paradoxe Zunahme der Angst ist während der ersten

Behandlungstage besonders ausgeprägt und lässt im Allgemeinen im Laufe von 2 Wochen nach.

Bei Patienten mit Schizophrenie, die trizyklische Antidepressiva erhielten, wurde gelegentlich eine Aktivierung der Psychose beobachtet. Wegen ihrer aktivierenden Wirkung können trizyklische Antidepressiva bei agitierten Kranken und bei Patienten mit schizophrener Begleitsymptomatik Angst, innere Unruhe und Erregung verstärken.

Bei Patienten mit bipolaren affektiven Störungen, die mit trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden, ist über hypomanische oder manische Episoden während der depressiven Phase berichtet worden. In solchen Fällen können eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Anafranil sowie die Gabe antimanisch wirkender Pharmaka erforderlich werden. Bei Bedarf kann nach Abklingen solcher Episoden die Behandlung mit Anafranil in niedriger Dosierung wieder aufgenommen werden.

Trizyklische Antidepressiva können bei disponierten und älteren Patienten pharmakogene (deliriant) Psychosen hervorrufen, die besonders nachts auftreten und nach Absetzen des Arzneimittels ohne Therapie innerhalb weniger Tage abklingen.

Konvulsionen

Trizyklische Antidepressiva setzen die Krampfschwelle herab. Bei Patienten mit Epilepsien und anderen prädisponierenden Faktoren, z.B. Hirnschäden verschiedener Ätiologie, gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika, Entzug von Alkohol oder von Medikamenten mit antikonvulsiven Eigenschaften (z.B. Benzodiazepine), ist Anafranil daher mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Das Auftreten von Krampfanfällen ist offenbar dosisabhängig. Die empfohlene tägliche Gesamtdosis darf daher nicht überschritten werden.

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

Anticholinerge Wirkungen

Aufgrund seiner anticholinergen Eigenschaften ist Anafranil bei Patienten mit erhöhtem intraokularem Druck, Engwinkelglaukom und Harnretention (z.B. Erkrankungen der Prostata) in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden.

Durch verminderte Tränensekretion und durch Akkumulation mukoider Sekrete, bedingt durch die anticholinergen Eigenschaften trizyklischer Antidepressiva, kann es bei Kontaktlinsenträgern zu Schädigungen des Hornhautepithels kommen.

Serotonin-Syndrom

Wegen des Risikos serotoninerg toxischer Reaktionen ist es ratsam, sich an die empfohlene Dosierung zu halten.

Anafranil zeigt eine schwache serotoninerge Wirkung; es wurde vereinzelt über Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln berichtet, die auf dieses Merkmal zurückführbar sind und das Serotonin-Syndrom, eine möglicherweise lebensgefährliche Erkrankung, verursachen können (Anzeichen dafür können u.a. sein: erhöhter Blutdruck, Verwirrtheit, Delirium, Koma, vegetative Labilität mit möglicherweise schnellen Schwankungen der Vitalparameter, Ruhelosigkeit, Tremor, Hitzewallungen, Schwitzen, Hyperpyrexie).

Die gleichzeitige Verabreichung von Anafranil und serotoninergen Arzneimitteln, z.B. MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-

Wiederaufnahmehemmer (SNRI), trizyklische Antidepressiva, L-Tryptophan, Tramadol, Fentanyl, Pethidin, Buprenorphin, Dextromethorphan, Buspiron, Bupropion, Hypericum oder Sibutramin (s. «Dosierung/Anwendung» und «Interaktionen») kann zum Serotonin- Syndrom führen (s. «Interaktionen»).

Anafranil darf nicht bei Patienten verwendet werden, die ein Arzneimittel einnehmen, das Monoaminoxidase A oder B hemmt (z.B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid), oder während der letzten zwei Wochen ein derartiges Arzneimittel eingenommen haben (s. «Interaktionen»).

Bezüglich Fluoxetin wird eine zwei- bis dreiwöchige Auswaschphase vor und nach der Behandlung mit dieser Substanz empfohlen.

Falls eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotoninergen Wirkstoffen klinisch gerechtfertigt ist, ist eine genaue Beobachtung des Patienten angeraten, insbesondere bei der Behandlungseinleitung und bei Dosiserhöhungen.

Bei vermutetem Serotonin-Syndrom sollte je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduzierung oder ein Absetzen der Behandlung erwogen werden

Kardiovaskuläres System

Bei Patienten mit Herz-Kreislaufstörungen, insbesondere mit Herzkreislaufinsuffizienz, Reizleitungsstörungen (z.B. AV-Block I.-III. Grades) oder mit Arrhythmien, ist Anafranil mit besonderer Vorsicht anzuwenden. In diesen Fällen sowie bei älteren Patienten sind Kontrollen der Herzfunktion und des EKGs angezeigt.

Bei erhöhten Dosierungen oder Plasmakonzentrationen von Clomipramin könnte das Risiko einer QTc-Verlängerung und dasjenige einer atypischen ventrikulären Tachykardie bestehen, wie sie auch bei Komedikation mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin- und Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmern (SNaRI) vorkommt (s. «Interaktionen»). Deshalb ist die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, welche zur Kumulation von Clomipramin führen können, zu vermeiden. Ebenso sollten nicht gleichzeitig Medikamente gegeben werden, welche das QTc-Intervall verlängern können.

Es ist bekannt, dass Hypokaliämie ein Risikofaktor für QTc-Verlängerung und Torsades de pointes ist. Deshalb sollte die Hypokaliämie vor der Einleitung einer Behandlung mit Anafranil behandelt werden, und Anafranil sollte nur mit Vorsicht in Kombination mit SSRI und SNaRI oder Diuretika angewendet werden (s. «Interaktionen»).

Vor Beginn der Behandlung ist eine Blutdruckkontrolle angezeigt, da Hypotoniker und kreislauffähige Patienten mit Blutdruckabfall reagieren können.

Spezielle Patientengruppen und Langzeittherapie

Bei Patienten mit chronischer Obstipation ist Vorsicht angezeigt. Unter der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva kann, insbesondere bei älteren und bettlägerigen Patienten, ein paralytischer Ileus auftreten.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen empfiehlt es sich, die Leberenzymwerte und die Nierenfunktion sowie gegebenenfalls die Plasmaspiegel des Wirkstoffs und seiner Metaboliten regelmässig zu kontrollieren.

Vorsicht ist geboten bei Verabreichung trizyklischer Antidepressiva an Patienten mit schweren Lebererkrankungen und Tumoren des Nebennierenmarks (z.B. Phäochromozytom, Neuroblastom), da sie bei diesen Patienten eine hypertensive Krise auslösen können.

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

Bei Langzeitbehandlung mit trizyklischen Antidepressiva ist über ein verstärktes Auftreten von Zahnkaries und Mundschleimhautveränderungen berichtet worden. Es empfiehlt sich daher, bei Langzeittherapie regelmässige zahnärztliche Untersuchungen durchzuführen.

Daten zur Sicherheit der Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen - in Bezug auf Wachstum, Reifung und Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten und Verhaltensentwicklung - sind nicht vorhanden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Einzelfälle von anaphylaktischem Schock wurden beobachtet. Bei intravenöser Anwendung ist Vorsicht geboten.

Weisses Blutbild

Obwohl nur vereinzelt über Veränderungen des weissen Blutbilds unter der Behandlung mit Anafranil berichtet wurde, sollte, besonders während der ersten Behandlungsmonate und bei Langzeittherapie, das Blutbild regelmässig kontrolliert und auf Symptome wie Fieber und Angina geachtet werden. Anafranil ist abzusetzen beim Auftreten eines pathologischen Neutrophilenabfalls.

Anästhesie

Vor einer Narkose oder Lokalanästhesie ist der Anästhesist über die Therapie mit Anafranil zu informieren.

Sonstiges

Bei gleichzeitiger Einnahme von Anafranil und Neuroleptika wurde über Fälle von Hyperthermie berichtet (Symptom eines malignen neuroleptischen Syndroms).

Behandlungsabbruch

Ein abruptes Absetzen des Präparates ist zu vermeiden, da unerwünschte Wirkungen auftreten können. Falls die Behandlung beendet werden muss, sollte die Dosis so rasch wie möglich ausgeschlichen werden. Dabei sollte stets beachtet werden, dass ein abruptes Absetzen mit gewissen Symptomen assoziiert sein kann (s. «Unerwünschte Wirkungen»).

Hilfsstoffe

Anafranil Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Anafranil Filmtabletten nicht einnehmen.

Anafranil Filmtabletten enthalten Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten Anafranil Filmtabletten nicht anwenden.

Anafranil 75 mg Retardtabletten enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Rizinusöl), welches Magenverstimmungen und Durchfall hervorrufen kann.

Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer

Anafranil darf frühestens 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit einem nicht-selektiven irreversiblen oder selektiven irreversiblen MAO-Hemmer angewendet werden, da sonst schwerwiegende Symptome auftreten können, z.B. hypertensive Krise, Hyperpyrexie und solche, die mit einem Serotonin-Syndrom einhergehen, wie Myoklonien, Agitation, Konvulsionen, Delirium und Koma. Dasselbe gilt, wenn ein MAO-Hemmer im Anschluss an eine Therapie mit Anafranil verabreicht werden soll. Auf jeden Fall sollte danach mit Anafranil bzw. dem MAO-Hemmer mit niedrigen, langsam ansteigenden Dosen begonnen und die Wirkung überwacht werden (s. «Kontraindikationen»).

Es liegen Hinweise darauf vor, dass Anafranil bereits 24 h nach einem reversiblen MAO-A-Hemmer, z.B. Moclobemid, gegeben werden kann, während die zweiwöchige Auswaschperiode unbedingt eingehalten werden muss, wenn der MAO-A-Hemmer im Anschluss an die Behandlung mit Anafranil angewendet wird.

Das Antibiotikum Linezolid ist ein nicht-selektiver reversibler MAO-Hemmer und sollte daher bei Patienten unter der Behandlung mit Clomipramin nicht angewendet werden.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu einem additiven Effekt auf das serotonerge System kommen.

Serotoninerge Wirkstoffe

Das Serotonin-Syndrom kann auftreten, wenn Clomipramin gleichzeitig mit serotoninerger Arzneimitteln verabreicht wird (z.B. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SRNI), trizyklische Antidepressiva, Lithium, Triptane, Buspiron, Bupropion, darunter auch bestimmte Opiode (Tramadol, Pethidin, Buprenorphin oder Dextromethorphan) (s. «Dosierung/Anwendung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bezüglich Fluoxetin wird eine zwei- bis dreiwöchige Auswaschphase vor und nach Behandlung mit dieser Substanz empfohlen.

Adrenerge Neuronenhemmer:

Anafranil kann die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin, Bethanidin, Reserpin, Clonidin und Alpha-Methyldopa vermindern oder aufheben. Bei Patienten, die wegen Hypertonie behandelt werden müssen, sollten daher Antihypertensiva eines anderen Wirkungstyps (z.B. Vasodilatoren, Betablocker) verwendet werden.

Sympathomimetika

Die kardiovaskuläre Wirkung von Sympathomimetika wie Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin, Ephedrin und Phenylephrin (z.B. in Lokalanästhetika) kann durch Anafranil verstärkt werden.

Zentraldämpfende Substanzen

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

Anticholinergika

Trizyklische Antidepressiva können die Wirkung dieser Medikamente (z.B. Phenothiazin, Antiparkinsonika, Antihistaminika, Atropin, Biperiden) auf das Auge, das Zentralnervensystem, den Darm und die Blase verstärken. Es besteht die Gefahr einer Hyperthermie.

Diuretika

Komedikation mit Diuretika kann zu Hypokaliämie führen, welche ihrerseits das Risiko einer QTc Verlängerung und Torsades de Pointes erhöht. Insbesondere Hypokaliämie sollte deshalb vor Verabreichung von Anafranil behandelt werden.

Es könnte erforderlich sein, andere eventuell auftretende Elektrolytstörungen, insbesondere eine Hypomagnesiämie, vor der Einleitung einer Behandlung mit Anafranil zu korrigieren.

Pharmakokinetische Interaktionen

Anafranil (Clomipramin) wird vorwiegend in metabolisierter Form ausgeschieden. Primärer Stoffwechselweg ist die Demethylierung zum aktiven Metaboliten N-Desmethylclomipramin, gefolgt von Hydroxylierung und weiterer Konjugation des N-Desmethylclomipramins und der Muttersubstanz. Mehrere P450-Cytochrome sind an der Demethylierung beteiligt, hauptsächlich CYP3A4, CYP2C19 und CYP1A2. Die Elimination beider Wirkstoffe erfolgt durch Hydroxylierung, die von CYP2D6 katalysiert wird.

Die gleichzeitige Gabe von CYP2D6-Inhibitoren kann zum Anstieg der Konzentration beider Wirkstoffe führen und zwar bis zum ungefähr 3-fachen bei Patienten mit extensivem Debrisoquin/Sparteïn-Metabolisierungsphänotyp, wodurch diese Patienten zum langsamen Metabolisierungsphänotyp werden. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 lässt eine Zunahme der Clomipramin- und Abnahme der N-Desmethylclomipramin-Konzentration erwarten, so dass die pharmakologische Wirkung insgesamt nicht unbedingt verändert wird.

- MAO-Hemmer wie Moclobemid, die auch starke CYP2D6-Inhibitoren in vivo sind, dürfen nicht gleichzeitig mit Clomipramin gegeben werden (s. «Kontraindikationen»).
- Antiarrhythmika wie Chinidin und Propafenon, bei denen es sich um starke CYP2D6-Inhibitoren handelt, dürfen nicht mit trizyklischen Antidepressiva kombiniert werden.
- SSRI wie Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin, welche CYP2D6 hemmen und SSRI wie Fluvoxamin mit hemmender Wirkung auf andere CYP-Enzyme – unter anderem CYP1A2 und CYP2C19 – können ebenfalls den Clomipramin-Plasmaspiegel erhöhen, mit dementsprechenden unerwünschten Wirkungen. Bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin fand sich im Fließgleichgewicht (steady state) ein ungefähr 4-fach erhöhter Serumspiegel von Clomipramin, während der Spiegel von N-Desmethylclomipramin etwa um die Hälfte erniedrigt war (s. «Dosierung/Anwendung» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
- Die gleichzeitige Behandlung mit Neuroleptika, z.B. Phenothiazinen, kann zu erhöhtem Plasmaspiegel der trizyklischen Antidepressiva, einer erniedrigten epileptischen Anfallsschwelle und Krampfanfällen führen. Die Kombination mit Thioridazin kann schwere Herzrhythmusstörungen hervorrufen.
- Orales Terbinafin, ein potenter CYP2D6 Inhibitor, kann zu erhöhter Exposition und Akkumulation von Clomipramin und dessen N-demethylierten Metaboliten führen.

Daher kann bei gleichzeitiger Gabe von Anafranil mit Terbinafin eine entsprechende Dosis-Anpassung notwendig werden.

- Die Kombination mit dem Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten Cimetidin (Inhibitor mehrerer P450-Enzyme, darunter CYP2D6 und CYP3A4) kann den Plasmaspiegel trizyklischer Antidepressiva erhöhen, deren Dosis deshalb reduziert werden sollte.
- Keine Interaktion wurde nachgewiesen zwischen Anafranil 25 mg täglich und langfristig eingenommenen oralen Ovulationshemmern (15 oder 30 µg Ethinylestrodial täglich). Für Estrogene ist keine Hemmung des CYP2D6 bekannt, das als wichtigstes Enzym an der Clomipramin-Ausscheidung beteiligt ist; daher ist keine Interaktion zu erwarten. Man beobachtete bei gleichzeitiger Einnahme einer hohen Estrogendosis (50 µg täglich) und dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Imipramin, einen erhöhten therapeutischen Effekt, wie auch vermehrte unerwünschte Wirkungen. Die Bedeutung dieser Beobachtungen ist jedoch für Clomipramin und niedriger dosiertem Estrogen unklar. Es wird empfohlen, bei hoher Estrogendosis (50 µg täglich) das therapeutische Ansprechen auf trizyklische Antidepressiva zu überwachen und nötigenfalls die Dosierung anzupassen.
- Methylphenidat kann die Konzentration trizyklischer Antidepressiva möglicherweise ebenfalls erhöhen, indem es deren Metabolisierung hemmt; eine Dosisreduktion des trizyklischen Antidepressivums kann notwendig werden.
- Gleichzeitige Verabreichung von Valproat mit Clomipramin kann den CYP2C Metabolismus und/oder das UGT Enzym hemmen und damit die Serumlevels von Clomipramin und Desmethylclomipramin erhöhen.
- Gleichzeitige Verabreichung von Anafranil mit Grapefruit, Grapefruit- oder Preiselbeersaft kann die Plasmakonzentration von Clomipramin verändern.
- Einige trizyklische Antidepressiva können, möglicherweise aufgrund der Hemmung des CYP2C9-Metabolismus die antikoagulierende Wirkung von Kumarinen, z.B. Warfarin, verstärken. Es liegen keine Hinweise vor, dass Clomipramin den Metabolismus von Antikoagulanzen wie Warfarin hemmt, doch wurde die sorgfältige Überwachung des Plasma-Prothrombins für diese Arzneimittelklasse vorgeschlagen. 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 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-Desmethylclomipramin). Clomipramin ist auch ein In-vitro- ($K_i=2.2 \mu\text{M}$) und In-vivo-Inhibitor der CYP2D6-Aktivität (Sparteinoxidation) und kann daher erhöhte Konzentrationen von gleichzeitig verabreichten Substanzen, die vorwiegend durch CYP2D6 bei schnellen Metabolisierern abgebaut werden, verursachen.

- Eine gleichzeitige Verabreichung von einem Ionenaustauschharz wie z.B. Cholestyramin oder Colestipol kann die Plasmalevels von Clomipramin reduzieren. Es wird empfohlen die Dosis von Clomipramin und Harz zu staffeln, so dass Clomipramin entweder 2 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Abgabe des Ionenaustauschharzes verabreicht wird.
- Eine gleichzeitige Verabreichung von Anafranil und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) kann die Plasmakonzentration von Clomipramin reduzieren.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Anafranil sollte von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden.

Es gibt klare Hinweise für Risiken des menschlichen Fötus, aber der therapeutische Nutzen für die Mutter kann überwiegen. Da in Einzelfällen über einen möglichen Zusammenhang zwischen trizyklischen Antidepressiva und nachteiligen Effekten (Entwicklungsstörungen) auf den Fötus berichtet wurde, ist die Anwendung von Anafranil während der Schwangerschaft zu vermeiden und nur bei zwingender Indikation in Betracht zu ziehen, wenn keine Alternative mit geringem Risiko existiert.

Neugeborene, deren Mütter bis zur Geburt trizyklische Antidepressiva eingenommen hatten, zeigten in den ersten Stunden oder Tagen Symptome wie Atemstörungen, Lethargie, Koliken, erhöhte Reizbarkeit, Hypotonie oder Hypertonie, Zittern, Krämpfe und epileptische Krämpfe.

Zur Vermeidung dieser Symptome sollte Anafranil, soweit vertretbar, mindestens 7 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin abgesetzt werden.

Stillzeit

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

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass unter der Behandlung mit Anafranil verschwommenes Sehen, Somnolenz und andere ZNS-Symptome auftreten können (s. «Unerwünschte Wirkungen») und dass sie dann nicht Auto fahren, keine Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen sollten, die volle Aufmerksamkeit verlangen. Die Patienten sollten ferner darauf hingewiesen werden, dass diese Wirkungen durch Alkohol oder andere Arzneimittel verstärkt werden können (s. «Interaktionen»).

Unerwünschte Wirkungen

Die meisten unerwünschten Wirkungen sind in der Regel vorübergehend und verschwinden im Laufe der Behandlung oder bei Reduktion der Dosis. Eine Korrelation mit den Plasmakonzentrationen oder mit der Dosis besteht nicht in jedem Fall. Häufig ist es schwierig, bestimmte unerwünschte Wirkungen von den Symptomen der Depression zu

unterscheiden, z.B. Müdigkeit, Schlafstörungen, Erregung, Angstzustände, Obstipation und Mundtrockenheit.

Falls schwere neurologische oder psychische Nebenwirkungen auftreten, ist Anafranil abzusetzen.

Ältere Patienten ab 65 Jahren

Daten aus klinischen Studien liegen nicht vor. Grundsätzlich gilt: Ältere Patienten sind besonders empfindlich in Bezug auf anticholinerge, neurologische, psychische oder kardiovaskuläre Wirkungen. Ihre Fähigkeit zur Metabolisierung und Elimination von Arzneimitteln ist altersbedingt verändert, so dass auch bei therapeutischen Dosen die Gefahr erhöhter Plasmakonzentrationen besteht.

Häufigkeiten

«Sehr häufig» ($\geq 1/10$), «häufig» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «gelegentlich» ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), «selten» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), «sehr selten» ($< 1/10'000$) inkl. Spontanmeldungen nach Marktzulassung.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie und Purpura.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Allergische Alveolitis (Pneumonitis) mit oder ohne Eosinophilie, systemische anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschliesslich Hypotonie.

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig: Mundtrockenheit, Schweissausbrüche, Miktionsstörungen.

Häufig: Hitzewallungen, Mydriasis.

Sehr selten: SIADH (inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Gewichtszunahme.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Somnolenz, vorübergehende Müdigkeit, innere Unruhe, gesteigerter Appetit.

Häufig: Verwirrtheit mit Desorientiertheit und Halluzinationen (besonders bei geriatrischen Patienten und Parkinsonkranken), Angstzustände, Erregung, Schlafstörungen, Manie, Hypomanie, Aggressivität, Gedächtnisstörungen, Gähnen, Verhaltensveränderungen, Schlaflosigkeit, Alpträume, verstärkte Depression, Konzentrationsstörungen.

Gelegentlich: Aktivierung psychotischer Symptome.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Myoklonien.

Häufig: Delirium, Sprachstörungen, Parästhesien, Muskelschwäche, Muskelhypertonie.

Gelegentlich: Krampfanfälle, Ataxie.

Sehr selten: EEG-Veränderungen, Hyperpyrexie, extrapyramidale Symptome (auch tardive Dyskinesie), Arzneimittelfieber, malignes neuroleptisches Syndrom.

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen.

Sehr selten: Glaukom.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus.

Herzkrankungen

Häufig: Sinustachykardie, Palpitationen, klinisch irrelevante EKG-Veränderungen beim Herzgesunden (z.B. T- und ST-Veränderungen).

Gelegentlich: Arrhythmien, Blutdrucksteigerung.

Sehr selten: Reizleitungsstörungen (z.B. QRS-Verbreiterung, QT Intervall-Verlängerung, PQ-Veränderungen, Schenkelblock), Torsade de Pointes bei Hypokaliämie.

Gefässerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation.

Häufig: Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen, gastrointestinale Beschwerden, Diarrhö, Anorexie, Geschmacksstörungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: erhöhte Transaminasen.

Sehr selten: Hepatitis mit und ohne Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: allergische Hautreaktionen (Exantheme, Urtikaria), Fotosensibilität, Pruritus.

Sehr selten: Haarausfall.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Wasserretention.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Libido- und Potenzstörungen.

Gelegentlich: Galaktorrhoe, Vergrößerung der Brustdrüsen.

Allgemeine Erkrankungen

Folgende Symptome treten gelegentlich nach abrupter Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduktion auf: Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Abdomen, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Angstgefühl (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden anhand von Spontanmeldungen nach Marktzulassung identifiziert. Da bei diesen Meldungen die Grösse der exponierten Population nicht bekannt ist, ist es nicht möglich, verlässliche Aussagen zu deren Häufigkeit zu machen.

Nervensystem: Serotonin Syndrom, Extrapyramidale Symptome (inkl. Akathisie und tardive Dyskinesie).

Muskel-und Skelettsystem: Rhabdomyolysis (als Komplikation von neuroleptischem malignem Syndrom).

Reproduktionssystem und Brust: Ejakulation ausbleibend, verspätete Ejakulation.

Untersuchungen: Erhöhter Prolaktinspiegel im Blut.

Klasseneffekt

Epidemiologische Studien, hauptsächlich durchgeführt bei Patienten im Alter von 50 Jahren und älter, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen bei Patienten, die selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI's) und trizyklische Antidepressiva (TCA's) erhalten. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Die ersten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Anafranil sind vergleichbar mit denen anderer trizyklischer Antidepressiva. Die wichtigsten Komplikationen sind Störungen der Herzfunktion und neurologische Störungen. Bei Kindern muss jede versehentliche Einnahme, unabhängig von der Menge, als ernst und potentiell letal betrachtet werden.

Die Symptome treten im Allgemeinen innerhalb von 4 h nach der Einnahme auf und erreichen nach 24 h ihren maximalen Schweregrad. Aufgrund der verzögerten Resorption (anticholinergischer Effekt), der langen Halbwertszeit und des enterohepatischen Kreislaufs des Medikaments ist der Patient unter Umständen erst nach 4-6 Tagen ausser Gefahr.

In Zusammenhang mit Überdosierungen von Anafranil Retardtabletten wurden seltene Fälle von Arzneimittel-Bezoaren (Konvolute unverdauter bzw. unverdaulicher Stoffe) unterschiedlicher Schweregrade einschliesslich tödlich verlaufender Fälle berichtet. Der Arzneimittel-Bezoar kann röntgendicht sein, wodurch eine radiologische (Röntgen- oder CT-Aufnahme) Bestätigung, jedoch kein Ausschluss dieser Diagnose ermöglicht wird. Die Bildung eines Arzneimittel-Bezoars kann eine langsame, aber kontinuierliche Freisetzung

und Absorption von Clomipramin verursachen, die zu Komplikationen einer Überdosierung einschliesslich Tod Stunden nach Aufnahme des Arzneimittels und initialer Behandlung mittels Magenspülung und Aktivkohle führen kann. 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 sehr 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.

Zentralnervensystem: Somnolenz, Stupor, Koma, Ataxie, Unruhe, Agitation, Hyperreflexie, Muskelstarre, athetotische und choreoatische Bewegungen, Konvulsionen. Weiter wurden Symptome, die möglicherweise mit dem Serotonin-Syndrom übereinstimmen, wie zum Beispiel Hyperreflexie, Myoklonus, Delirium und Koma, beobachtet.

Kardiovaskuläres System: Hypotonie, Tachykardie, Arrhythmien, QTc Verlängerung, Reizleitungsstörungen, Schock, Herzinsuffizienz; sehr selten Herzstillstand.

Atemdepression, Zyanose, Erbrechen, Fieber, Mydriasis, Schweissausbrüche sowie Oligurie oder Anurie können ebenfalls auftreten.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar. Die Behandlung ist im Wesentlichen symptomatisch und unterstützend.

Bei Verdacht auf Überdosierung mit Anafranil ist in jedem Fall, besonders bei Kindern, eine Einweisung in ein Krankenhaus und eine sorgfältige Überwachung während mindestens 72 h erforderlich.

Bei Vergiftungen mit hohen Dosen trizyklischer Antidepressiva ist bei nicht retardierten Präparaten innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme eine primäre Dekontamination mit Aktivkohle oder eine Magenspülung indiziert. Bei retardierten Präparaten sollten diese Massnahmen nur nach klinisch-diagnostischer Abwägung bezüglich des möglichen Vorliegens eines Arzneimittel-Bezoars vorgenommen werden, da sich bei Vorliegen eines Bezoars eine Überdosierung durch Anwendung von Aktivkohle und Magenspülung verschlimmern könnte.

Wegen des erhöhten Krampfpotentials ist die Aktivkohle der Magenspülung vorzuziehen. Bei schweren Vergiftungen bzw. bei verminderten Schutzreflexen ist der Patient vorgängig zu intubieren. Die Dekontaminationsmethode der Wahl bei Retardpräparaten ist die orthograde Darmspülung mit elektrolytbalancierter Polyethylenglykollösung (z.B. Fordtransche Lösung).

Zur beschleunigten Elimination (sekundäre Dekontamination) ist bei einigen trizyklischen Antidepressiva die wiederholte orale Gabe von Aktivkohle möglicherweise wirksam. Die Hämodialyse zur sekundären Dekontamination ist unwirksam.

Bei arterieller Hypotonie und/oder ventrikulären Arrhythmien mit Verbreiterung des QRS-Komplexes im EKG (>100 msec) ist die Behandlung mit Natriumbikarbonat (1 mmol/kg) als Bolus oder als Kurzinfusion (5 Min.) angezeigt. Dies kann wiederholt werden, bis der Blutdruck ansteigt und die EKG-Veränderungen sich bessern, aber höchstens bis zu einem maximalen arteriellen pH von 7.55. Evtl. zusätzlich Lidocain i.v. Bei Bradyarrhythmien ist die Einlage eines provisorischen Schrittmachers indiziert. Bei polymorpher Kammertachykardie

vom Typ Torsade de pointes: Gabe von Magnesiumsulfat 0.5 bis 1.5 g i.v. als einmalige Injektion.

Bei Krampfanfällen: Behandlung mit einem Benzodiazepin i.v.

Bei Koma und/oder Ateminsuffizienz: Intubation und künstliche Beatmung.

Hyperventilation zur Erhöhung des arteriellen pH nur, wenn nicht gleichzeitig Bikarbonat verabreicht wird (Gefahr der massiven Alkalose).

Pyridostigmin und Physostigmin zur Therapie peripherer und zentraler anticholinerges Symptome sind wegen der kardialen Effekte kontraindiziert.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

N06AA04

Wirkungsmechanismus

Es wird angenommen, dass die therapeutische Wirkung von Anafranil auf seiner Fähigkeit beruht, die neuronale Wiederaufnahme von im synaptischen Spalt freigesetztem Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) zu hemmen, wobei die Hemmung der 5-HT-Aufnahme die dominierende Wirkungskomponente darstellt. Anafranil hat Alpha-1-adrenolytische, anticholinerge, antihistaminische und antiserotone (5-HT-2-Rezeptorenblockierende) Eigenschaften.

Pharmakodynamik

Das depressive Syndrom, insbesondere charakteristische Merkmale wie die psychomotorische Hemmung, die Verstimmung und die Angst, werden durch Anafranil beeinflusst. Der Wirkungseintritt erfolgt in der Regel nach 2 – 3-wöchiger Behandlung.

Neben seiner antidepressiven Wirkung besitzt Anafranil auch einen spezifischen Effekt bei Zwangsstörungen.

Bei chronischen Schmerzen mit oder ohne somatische Ursache wirkt Anafranil wahrscheinlich über eine Erleichterung der neuronalen Übertragung von Serotonin und Noradrenalin.

Klinische Wirksamkeit

Keine Angaben

Pharmakokinetik

Absorption

Nach oraler Einnahme wird Clomipramin vollständig resorbiert. Clomipramin zeigt eine dosisabhängige Pharmakokinetik bei Dosen zwischen 25 und 150 mg.

Durch die Metabolisierung zu N-Desmethylclomipramin (DMC, aktiver Metabolit) bei der ersten Leberpassage wird die systemische Bioverfügbarkeit von unverändertem Clomipramin (CP) um etwa 50% reduziert.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Bioverfügbarkeit von Clomipramin nicht wesentlich beeinflusst. Lediglich der Beginn der Resorption kann geringfügig verzögert und somit die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Resorption verlängert sein. Filmtabletten und Retardtabletten sind hinsichtlich der Absorptionsmenge bioäquivalent.

Die Tagesdosis von 75 mg, verabreicht als dreimal eine Filmtablette zu 25 mg/d oder als einmal eine Retardtablette zu 75 mg/d, ergibt Steady-state-Konzentrationen, die von 20-175 ng/ml reichen.

Die Steady-state-Konzentrationen des aktiven Metaboliten Desmethylclomipramin folgen einem vergleichbaren Muster. Bei einer Tagesdosis von 75 mg Anafranil liegt die Metabolitenkonzentration jedoch um 40-85% über denen von Clomipramin.

Distribution

Clomipramin bindet zu 97.6% an Plasmaproteine. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt etwa 12-17 l/kg Körpergewicht. Im Liquor cerebrospinalis beträgt die Konzentration etwa 2% der Plasmakonzentration. Clomipramin tritt in Konzentrationen, die den im Plasma erreichten Konzentrationen vergleichbar sind, in die Muttermilch über und passiert die Plazenta.

Metabolismus

Primärer Weg der Metabolisierung von Clomipramin ist die Demethylierung zum aktiven Metaboliten N-Desmethylclomipramin, der durch mehrere P450-Enzyme gebildet werden kann, in erster Linie CYP3A4, CYP2C19 und CYP1A2. Zusätzlich werden Clomipramin und N-Desmethylclomipramin zu 8-Hydroxy-Clomipramin bzw. 8-Hydroxy-N-Desmethylclomipramin hydroxyliert, über deren Aktivität *in vivo* jedoch wenig bekannt ist. Clomipramin wird auch an der Position 2 hydroxyliert und N-Desmethylclomipramin kann weiter zu Di-Desmethylclomipramin 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-Desmethylclomipramin, durch Bildung von 2- und 8-Hydroxyclopmipramin. Die Hydroxylierung von Clomipramin und Desmethylclomipramin ist ähnlich wie die von Debrisoquin genetisch bedingt. Bei Patienten, die Debrisoquin langsam metabolisieren, kann es auf diese Weise zu hohen Konzentrationen von Desmethylclomipramin kommen; die Konzentration von Clomipramin wird hingegen weniger stark beeinflusst.

Elimination

Clomipramin wird aus dem Blut mit einer mittleren Halbwertszeit von 21 h (Bereich: 12-36 h) und Desmethylclomipramin mit einer mittleren Halbwertszeit von 36 h eliminiert.

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 Desmethylclomipramin wird jeweils zu etwa 2% bzw. 0.5% der Dosis mit dem Urin ausgeschieden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten: Aufgrund einer reduzierten metabolischen Clearance werden, unabhängig von der Dosis, bei älteren Patienten höhere Konzentrationen von Clomipramin im Plasma erreicht als bei jüngeren Patienten.

Leberinsuffizienz: Clomipramin wird durch die Enzyme CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 und CYP1A2 metabolisiert.

Präklinische Daten

Chronische Toxizität

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

Mutagenität

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.

Karzinogenität

In einer Langzeitstudie über 2 Jahre an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Clomipramin.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine negativen Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung, einschliesslich männlicher und weiblicher Fertilität, bei Ratten in oralen Dosen bis zu 24 mg/kg festgestellt.

In Tierstudien zur embryo-fetalen Entwicklung wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. In Mäusen und Ratten gab es Hinweise auf eine Embryotoxizität (erhöhte Embryoletalität).

Bei pränataler Verabreichung und bei Gabe während der Laktationsphase kann Clomipramin Verhaltensstörungen bei den Nachkommen auslösen.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Filmtabletten und Retardtabletten vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 25°C aufbewahren.

Arzneimittel sind für Kinder unerreikbaar aufzubewahren.

Zulassungsnummer

32934, 44815 (Swissmedic)

Packungen

Anafranil 10 mg: Filmtabletten zu 10 mg: 30* und 200*. [B]

Anafranil 25 mg: Filmtabletten zu 25 mg: 30* und 200*. [B]

Anafranil SR 75 mg: Retardtabletten zu 75 mg: 20* und 100*. [B]

Zulassungsinhaberin

Farmaceutica Teofarma Suisse SA, 6900 Lugano

Stand der Information

Mai 2024