

Mentions Légales Longues ANAFRANIL

FORMES et PRÉSENTATIONS ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé (jaune pâle) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées de 10. **ANAFRANIL 25 mg, comprimé enrobé** (jaune pâle) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées de 10. **ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable** (rose) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées de 10. **ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable** : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *Comprimé enrobé* : dosé à 10 mg ou 25 mg de chlorhydrate de clomipramine par comprimé. *Excipients (communs)* : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs, hypromellose et lactose monohydraté (cp 10 mg), lactose, glycérol à 85 %, talc et acide stéarique (cp 25 mg). *Enrobage* : acétate de povidone, talc, dioxyde de titane, povidone K 30, macrogol 8000, cellulose microcristalline, dispersion d'oxyde de fer jaune à 5 % dans du dioxyde de titane, hypromellose et saccharose (cp 10 mg), cellulose HP-M 603 et sucre cristallisé (cp 25 mg). Teneur en saccharose : 28,23 mg/cp 10 mg. *Comprimé pelliculé* : dosé à 75 mg de chlorhydrate de clomipramine par comprimé. *Excipients* : silice colloïdale purifiée, hydrogénophosphate de calcium, stéarate de calcium, Eudragit. *Pelliculage* : hypromellose, oxyde de fer rouge, crémophor, talc, dioxyde de titane. *Solution injectable 25 mg/2 ml* : dosé à 25 mg de chlorhydrate de clomipramine par ampoule. *Excipients* : glycérol à 99 %, eau ppi.

INDICATIONS ANAFRANIL 10 mg : - Énurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue. **ANAFRANIL 10 mg, 25 mg et 75 mg** : - Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs. - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique. - Douleurs neuropathiques de l'adulte. - **ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable** : - Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs. - Douleurs neuropathiques de l'adulte.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION Utiliser le comprimé (10, 25 ou 75 mg) dont le dosage est adapté à la dose journalière prescrite.

Énurésie : **ANAFRANIL 10 mg uniquement** (à partir de 6 ans) : - L'augmentation des doses, si nécessaire, se fera de façon progressive. - La posologie varie de 10 à 30 mg par jour (0,5 à 1 mg/kg/jour). - Les posologies préconisées sont faibles par rapport à celles utilisées dans la dépression. La sédation éventuelle est mise à profit en administrant le médicament le soir au coucher, et l'effet anticholinergique périphérique constitue un avantage dans cette indication. - **Dépression** : **ANAFRANIL 10 mg, 25 mg et 75 mg** : La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour. La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.

Mode d'administration : Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci. **Durée de traitement** : Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif. **Troubles obsessionnels compulsifs** : - **CHEZ L'ADULTE** : **ANAFRANIL 10 mg, 25 mg et 75 mg** : La posologie usuelle est comprise entre 75 et 150 mg. Le traitement débute le plus souvent à dose faible (25 mg par jour), en augmentant par paliers, en fonction de la tolérance, jusqu'à 75 à 150 mg par jour. Cette dose pourra être éventuellement augmentée par paliers au-delà d'un délai suffisamment long (plusieurs semaines ou mois) pour juger de l'inefficacité des posologies antérieures. La dose maximale est de 250 mg par jour. - **ENFANT ET ADOLESCENT** : Des données limitées existent, issues d'essais cliniques à court terme chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent. La dose initiale de 25 mg par jour sera augmentée progressivement si besoin en fonction de la tolérance. La posologie maximale

Mentions Légales Longues ANAFRANIL

quotidienne est de 3 mg/kg/jour. La posologie ne pourra dépasser 100 mg par jour au cours des 2 premières semaines et 200 mg par jour au-delà. L'intérêt du traitement devra être réévalué périodiquement. - **Prévention des attaques de panique** : ANAFRANIL **10 mg, 25 mg et 75 mg**. La clomipramine ne traite pas la crise d'angoisse (indication des médicaments anxiolytiques) mais prévient ses récurrences et ses complications (agoraphobie) dans le cadre du « Trouble panique » (DSM III R). Le traitement sera d'installation progressive, les posologies utiles variant de 20 à 150 mg selon les cas. Une recrudescence passagère des troubles peut s'observer en début de traitement. Celui-ci sera prolongé plusieurs semaines après la disparition des troubles et diminué progressivement. - **Douleurs neuropathiques de l'adulte** : ANAFRANIL **10 mg, 25 mg et 75 mg**. Le traitement doit débuter à doses faibles : 10 à 25 mg par jour pendant une semaine. La dose est ensuite progressivement augmentée par paliers de 10 à 25 mg toutes les semaines, selon la tolérance. La posologie est individuelle (de 10 à 150 mg par jour), et doit tenir compte des traitements analgésiques éventuellement associés. Le traitement d'entretien doit se faire à la plus petite dose efficace, et l'intérêt du traitement doit être réévalué de façon périodique. - **Dépression et troubles obsessionnels compulsifs de l'adulte** : ANAFRANIL **25 mg/2 ml, solution injectable** : *Posologie et mode d'administration* : Le traitement d'attaque est initié en milieu hospitalier (pour la voie IV) jusqu'à amélioration. - **Voie IM** : Débuter le traitement à doses progressives pendant une semaine, pour atteindre une posologie de 4 à 6 ampoules par jour (100 à 150 mg par jour). L'amélioration une fois obtenue, remplacer progressivement chaque ampoule par 2 comprimés dosés à 25 mg (dose équivalente). - **Perfusion IV** : Administrer en perfusion intraveineuse lente (2 h 30 à 3 heures) 2 à 3 ampoules diluées dans 250 ml de soluté isotonique. Laisser le malade alité environ une heure après la fin de la perfusion. L'amélioration une fois obtenue, relayer les perfusions par la voie orale à doses bioéquivalentes, soit 2 comprimés à 25 mg à la place d'une ampoule. **Durée de traitement** : Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif. **Douleurs neuropathiques de l'adulte** : ANAFRANIL **25 mg/2 ml, solution injectable**. Le traitement doit être initié en milieu hospitalier pour la voie IV. Administrer en perfusion intraveineuse lente (2 h 30 à 3 heures) ½ à 1 ampoule diluée dans 100 ml de soluté isotonique. Laisser le malade alité environ 1 heure après la fin de la perfusion. Le traitement doit débuter à doses faibles pendant une semaine. La dose est ensuite progressivement augmentée par paliers de 10 à 25 mg toutes les semaines, selon la tolérance. La posologie est individuelle (de 10 à 75 mg de solution par jour), et doit tenir compte des traitements analgésiques éventuellement associés. L'amélioration une fois obtenue, remplacer progressivement chaque ampoule par une dose bioéquivalente en comprimés, soit 2 comprimés à 25 mg pour une ampoule. Le traitement d'entretien doit se faire à la plus petite dose efficace, et l'intérêt du traitement doit être réévalué de façon périodique. **Troubles obsessionnels compulsifs de l'enfant et l'adolescent** : ANAFRANIL **25 mg/2 ml, solution injectable**. Des données limitées existent, issues d'essais cliniques à court terme chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent. La dose initiale de 25 mg par jour sera augmentée progressivement si besoin en fonction de la tolérance. La posologie maximale quotidienne est de 3 mg/kg/jour. La posologie ne pourra dépasser 100 mg par jour au cours des 2 premières semaines et 200 mg par jour au-delà. L'intérêt du traitement devra être réévalué périodiquement. **Populations à risque** : **Sujet âgé** : La capacité à métaboliser et éliminer les médicaments peut être réduite, ce qui entraîne un risque d'augmentation des taux plasmatiques aux doses thérapeutiques. Le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée (voir rubrique Pharmacocinétique).

Mentions Légales Longues ANAFRANIL

L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques (en particulier effets anticholinergiques, neurologiques et psychiatriques) peuvent en effet avoir des conséquences graves chez le sujet âgé (chutes, confusion). **Insuffisants hépatique et rénal** : il convient de diminuer la posologie (voir rubrique Pharmacocinétique). **CONTRE-INDICATIONS** Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE prescrit dans les cas suivant : - Hypersensibilité à la clomipramine ou à l'un des excipients. - Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle. - Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques. - Infarctus du myocarde récent. - Association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) et le sultopride (neuroleptique benzamide) : (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Mises en garde : - En cas d'hypokaliémie, celle-ci doit être corrigée avant de débiter le traitement. - **Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique** : -La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement. - Les autres troubles psychiatriques dans lesquels ANAFRANIL est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques. - Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient. - De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période. - Comprimé (10 mg et 25 mg) : - En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase. - En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase. - Comprimé (75 mg) : En raison de la présence d'huile de ricin, risque de sensibilisation. **Précautions d'emploi** : - Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique. - En cas de virage maniaque franc, le traitement par la clomipramine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit. - Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est

Mentions Légales Longues ANAFRANIL

prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épiléptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement. - La clomipramine doit être utilisée avec prudence : **chez le sujet âgé présentant** : - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation, - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique), - une éventuelle hypertrophie prostatique ; **chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires**, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits. Un bilan cardiovasculaire initial complet, incluant un ECG, est recommandé ; **dans les insuffisances hépatique et rénale**, en raison du risque de surdosage (voir rubrique Pharmacocinétique). **INTERACTIONS**
Interactions médicamenteuses : **Syndrome sérotoninergique** : Certains surdosages ou certains médicaments peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement. Ces médicaments sont essentiellement représentés par :- le linézolide, - le bleu de méthylène, - le millepertuis, - la péthidine et le tramadol, - la plupart des antidépresseurs, - la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, - certains tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine), - les mixtes (venlafaxine, milnacipran, sibutramine), - avec indications autres que la dépression : atomoxétine, duloxétine, oxitriptan, - les IMAO, essentiellement non sélectifs, voire les IMAO-A sélectifs. Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire exceptionnellement entraîner le décès. Ces symptômes peuvent être d'ordre : - digestifs (diarrhée), - neuropsychiques (agitation, confusion, hypomanie), - moteur (myoclonies, tremblements, hyperreflexie, rigidité, hyperactivité), - végétatifs (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma). Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.
Médicaments abaissant le seuil épiléptogène : L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épiléptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol. **Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique** : Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants. **Médicaments atropiniques** : Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc... Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine. **Associations contre-indiquées** : (voir rubrique contre-indications) - **IMAO non sélectifs** (iproniazide) : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur et le début du traitement par l'IMAO. **Associations déconseillées** : (voir rubrique Mises en garde spéciales

Mentions Légales Longues ANAFRANIL

et précautions d'emploi) - Clonidine, guanfacine : Décrit pour désipramine et imipramine : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine ou de la guanfacine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques). - **IMAO-A sélectifs** (moclobémide, toloxatone), y compris linézolide et bleu de méthylène. Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, confusion voire coma. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées. - **Sympathomimétiques alpha et bêta (voie IM et IV)** : Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique). **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : - **Adrénaline** (voie bucco-dentaire ou sous-cutanée) : Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte. - **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**: citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline. Augmentation des concentrations plasmatiques de la clomipramine avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables. Surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique. - **Bupropion** : Risque d'augmentation des effets indésirables de la clomipramine, par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la clomipramine pendant le traitement par bupropion. **Associations à prendre en compte** : - **Médicaments abaissant la pression artérielle** : Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Dapoxétine : Risque de majoration d'effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.- **Médicaments abaissant le seuil épiléptogène**** : Risque accru de convulsions. - Baclofène: Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.- **Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque**: (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). **GROSSESSE et ALLAITEMENT Grossesse** : Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie. A ce jour, les données semblent exclure un risque malformatif particulier de la clomipramine. Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits : - troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ; - troubles respiratoires (polypnées, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ; - troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale). Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères. Compte tenu de ces données, l'utilisation de clomipramine est possible quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits. **Allaitement** : Le passage dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible ; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement. **CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES** Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur. **EFFETS INDÉSIRABLES** Il peut être difficile de distinguer certains effets indésirables de certains symptômes de la dépression comme l'asthénie, les troubles du sommeil, l'agitation, l'anxiété, la constipation et la sécheresse de la bouche, l'apparition d'épisodes maniaques ou hypomaniaques. Estimation de

Mentions Légales Longues ANAFRANIL

la fréquence : très fréquent ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$, $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), très rare ($< 0,01\%$). **Manifestations générales** : Très fréquent: asthénie souvent associée à d'autres effets indésirables de la clomipramine.- Très rare: fièvre parfois dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique ou malin. **Effets psychiatriques** : - Très fréquent: somnolence. - Fréquent: confusion, agitation (parfois dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique ou malin), délires, troubles de la mémoire, insomnie. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par ANAFRANIL ou peu après son arrêt. Des cas d'agressivité ont été rapportés de manière occasionnelle. **Effets neurologiques et musculaires** : - Très fréquents: vertiges, tremblements, myoclonie. - Fréquent: céphalée, paresthésies. - Peu fréquent: convulsions (dont le risque d'apparition augmente avec la posologie et notamment au-dessus de 250 mg par jour), ataxie. - Très rare: modification infraclinique des fréquences encéphalographiques. Des cas de dysarthrie et de syncopes ont été rapportés. Des hypertonies et hypotonies musculaires, parfois dans le cadre de syndrome sérotoninergique ou malin, ont été rapportées. Des akathisies ont été rapportées. **Effets anticholinergiques** : - Très fréquent: sécheresse de la bouche, constipation, vision floue, trouble de l'accommodation, trouble de la miction.- Fréquent: bouffées de chaleur, sueur, mydriase. - Très rare: glaucome, rétention urinaire. **Troubles cardio-vasculaires** : - Très fréquents: hypotension orthostatique. - Fréquents: tachycardie, palpitation (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). - Très rare: troubles de la conduction ou du rythme, cardiomyopathie. **Troubles gastro-intestinaux** : - Très fréquent: nausées. - Fréquent: vomissements, douleurs abdominales, anorexie. **Effets hépatiques** : - Fréquent: élévation asymptomatique des enzymes hépatiques. - Très rare: hépatites cholestatiques ou cytolytiques. **Effets cutanés** : - Fréquent: réactions cutanées incluant urticaire, éruption maculo-papuleuse, vascularite et prurit.- Rare: réaction de photosensibilité pouvant entraîner une pigmentation cutanée. - Très rare: alopecie. - **ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable** : - des réactions au point d'injection ont été rapportées. **Troubles endocriniens** : - Très fréquent: prise de poids, trouble de la libido, impuissance.- Rare: galactorrhée, hypertrophie mammaire.- Très rare: syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique, œdèmes périphériques. **Manifestations pulmonaires** : - Très rare: pneumopathie infiltrante. **Réaction d'hypersensibilité** : - Très rare: réaction anaphylactique ou anaphylactoïde. **Effets hématologiques** : - Très rare: leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie et purpura thrombocytopénique, éosinophilie. **Organes des sens** : - Fréquent: altération du goût, acouphènes. **Autres** : - Réaction de sevrage avec les effets indésirables suivants: nausées, vomissements, douleurs abdominales, insomnie, céphalées, nervosité, anxiété, surviennent fréquemment à l'arrêt brutal du traitement ou lors d'une réduction de posologie. - Syndrome sérotoninergique, exceptionnellement en monothérapie, le plus souvent décrit en cas d'interaction médicamenteuse ou de surdosage (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Surdosage). - Effet de classe: Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu. - Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres

Mentions Légales Longues ANAFRANIL

Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE** Les manifestations d'un surdosage en clomipramine sont semblables à celles rapportées avec les autres antidépresseurs tricycliques. Des anomalies cardiaques et des troubles neurologiques représentent les principales complications. Chez l'enfant, l'ingestion accidentelle doit être considérée comme sérieuse et potentiellement fatale, quelle que soit la dose ingérée.

Symptômes : Ils apparaissent généralement dans les 4 heures après l'ingestion pour atteindre une sévérité maximale après 24 heures. En raison de l'absorption retardée du médicament (due à un effet anticholinergique), de sa longue demi-vie et d'un cycle entérohépatique, le patient peut être en danger pendant 4 à 6 jours. Les symptômes suivants sont possibles : - **Système nerveux central** : somnolence, stupeur, coma, ataxie, agitation, hyperréflexie, rigidité musculaire et mouvements choréo-athétosiques, convulsions. Des symptômes en rapport avec un syndrome sérotoninergique (hyperpyrexie, myoclonies, délire et coma) peuvent également être observés. - **Système cardiovasculaire** : hypotension, tachycardie, allongement du QT et troubles du rythme incluant torsades de pointes, troubles de la conduction, état de choc, insuffisance cardiaque, et, dans de très rares cas, arrêt cardiaque. Dépression respiratoire, cyanose, vomissement, fièvre, mydriase, sueurs et oligurie ou anurie peuvent survenir.

Traitement : Il n'existe pas d'antidote spécifique, et le traitement est essentiellement symptomatique. Toute personne suspecte de surdosage en clomipramine (en particulier s'il s'agit d'un enfant), doit être hospitalisée et maintenue sous surveillance médicale stricte pendant au moins 72 heures. Si le patient est conscient, pratiquer un lavage gastrique ou induire des vomissements dès que possible. Si le patient est inconscient, assurer la liberté des voies aériennes grâce à une sonde endotrachéale avant de commencer le lavage, et ne pas provoquer de vomissements. Ces mesures sont recommandées dans les 12 heures voire plus suivant le surdosage, car l'effet anticholinergique peut retarder la vidange gastrique. L'administration de charbon activé peut aider à réduire l'absorption. Le traitement symptomatique fait appel à des soins médicaux intensifs, comportant une surveillance continue de la fonction cardiaque, des gaz du sang et des électrolytes, et si nécessaire des mesures d'urgence comme un traitement anticonvulsivant, une réanimation respiratoire ou cardiaque. L'administration de physostigmine est déconseillée, car elle peut provoquer une bradycardie sévère, une asystolie et des convulsions. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale sont inefficaces en raison des faibles concentrations plasmatiques de clomipramine.

PHARMACODYNAMIE Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine (code ATC : N06AA04). Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée. L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule. Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables. Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique. L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques telles que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces. La clomipramine a prouvé son efficacité dans le traitement de formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs au cours d'études cliniques comparatives, randomisées et conduites en double aveugle.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : *Voie orale* : La biodisponibilité de la clomipramine est variable d'un sujet à l'autre (de 35 à 65 % environ). En raison d'un effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité de la clomipramine est réduite après administration par voie orale d'environ 50 % par rapport à l'administration parentérale. *Voie parentérale* : En évitant l'effet important

Mentions Légales Longues ANAFRANIL

de premier passage hépatique, la biodisponibilité de la clomipramine par voie parentérale est environ doublée par rapport à celle d'une administration par voie orale. **Distribution** : Le volume de distribution est élevé, en moyenne de 12 l/kg. La clairance totale plasmatique de la clomipramine, calculée après administration intraveineuse, est de 0,73 l/min. La clomipramine passe la barrière hématoencéphalique. La concentration de clomipramine dans le lait maternel est égale ou supérieure à celle du sang. **Liaison aux protéines plasmatiques** : la liaison aux protéines est importante : 98 %. **Demi-vie d'élimination** : la demi-vie d'élimination plasmatique de la clomipramine est d'environ 21 heures. **Métabolisme** : Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques : captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense, ce qui explique : - la forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min), - la quasi-absence de composés actifs retrouvés au niveau urinaire. Le métabolite principal de la clomipramine est la desméthylclomipramine, composé actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule mère (entre 25 et 50 heures). L'inactivation de la clomipramine ou de la desméthylclomipramine se fait par oxydation puis par conjugaison avec l'acide glucuronique, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines ou la bile. **Élimination** : Deux tiers des conjugués hydrosolubles sont excrétés dans l'urine et environ un tiers dans les fèces. Seulement 1 % environ de la dose est excrété inchangé. Également 1 % de la dose est excrété sous forme de desméthylclomipramine. **Relation concentration-activité** : Pour la clomipramine, la fourchette thérapeutique communément retenue se situe entre 40 et 80 ng/ml, 250 à 500 ng/ml pour la somme clomipramine-desméthylclomipramine. En pratique courante, le dosage plasmatique de la clomipramine n'est pas nécessaire pour assurer le suivi thérapeutique. Toutefois, on distingue 2 groupes de malades pour lesquels le monitoring des concentrations plasmatiques peut être souhaitable : - Les patients à risque : sujet âgé, pathologie cardiaque, hépatique, rénale, enfant... (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi). - Les patients résistant au traitement ou chez lesquels les effets indésirables sont marqués ou encore polymédiqués (voir rubrique Interactions). **Populations à risque** : - **Sujet âgé** : le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale, avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps. - **Insuffisants hépatique et rénal** : il convient de diminuer la posologie de la clomipramine. **CONDITIONS DE CONSERVATION ANAFRANIL 25 mg, comprimé enrobé** : à conserver à l'abri de l'humidité. **ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable** : le produit est sensible à la lumière, le conserver dans son emballage extérieur. **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE LISTE I ANAFRANIL 10 mg comprimé enrobé AMM 34009 303 701 5 5 Prix** : 2.14 euros (60 comprimés 10 mg). Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2.14 euros (60 cp 10 mg). **ANAFRANIL 25 mg comprimé enrobé AMM 34009 300 435 2 3 Prix** : 3.46 euros (50 cp 25 mg). Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3.46 euros (50 cp 25 mg). **ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable** : AMM 34009 324 484 3 2 **Prix** : 4.14 euros (20 cp 75 mg). Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 4.14 euros (20 cp 75 mg). **ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable AMM 34009 300 434 6 2 Prix** : 2.10 euros (5 ampoules injectables 25 mg/2 ml). Remb Séc soc à 65% **Titulaire de l'AMM/Exploitant** : SIGMA-TAU FRANCE 14, boulevard des Frères Voisin - 92130 Issy-les-Moulineaux. (MLL-ANAF-V01-01/15)

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des articles 39 et 40 de la loi n°2004-801 du 6 août 2006 (modifiant la loi du 6 janvier 1978 - « informatique et libertés ») relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, tout participant dispose d'un droit d'accès et de rectification aux données concernant. Il pourra exercer ce droit en écrivant au Pharmacien responsable de notre laboratoire. L'adresse mail : qualite@sigma-tau.fr est à

Mentions Légales Longues ANAFRANIL

à votre disposition pour toute suggestion d'amélioration dans notre démarche qualité. Vous pouvez obtenir l'avis de la Commission de
Transparence de ce produit en vous connectant sur le site suivant : <http://www.has-sante.fr>