ANSM - Mis à jour le : 05/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANAFRANIL 25 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de clomipramine..... 25,00 mg

Pour un comprimé enrobé.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé enrobé contient 15 mg de lactose et 16,50 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Episodes 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Utiliser la forme pharmaceutique et le dosage adaptés en fonction de l'état clinique du patient et de la dose journalière prescrite.

Dans tous les cas, le traitement sera démarré à la dose efficace la plus faible, et la dose maximale ne sera pas dépassée. La posologie pourra être augmentée avec prudence, en fonction de la réponse clinique individuelle. La nécessité de poursuivre le traitement devra être réévaluée périodiquement.

Un arrêt brutal du traitement par ANAFRANIL doit être évité du fait de la survenue possible de symptômes de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Par conséquent, la posologie doit être réduite

progressivement après une utilisation régulière pendant une longue durée et le patient doit être surveillé attentivement lorsque le traitement par ANAFRANIL est arrêté.

DEPRESSION

Posologie

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.

Les patients ayant des antécédents de dépression récidivante nécessitent un traitement d'entretien sur une longue période. 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. La durée du traitement d'entretien et la nécessité de poursuivre le traitement doivent être réévaluées périodiquement.

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

Adulte :

La posologie usuelle est comprise entre 75 et 150 mg. Le traitement débute le plus souvent à dose faible (25 mg/jour), en augmentant par paliers en fonction de la tolérance, jusqu'à 75 à 150 mg/jour. Cette dose pourra être éventuellement augmentée par paliers au-delà d'un délai suffisamment long pour juger de l'inefficacité des posologies antérieures (plusieurs semaines ou mois).

La dose maximale est de 250 mg par jour.

Population pédiatrique :

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/jour au cours des 2 premières semaines et 200 mg/jour au-delà.

L'intérêt du traitement devra être réévalué périodiquement.

PREVENTION DES ATTAQUES DE PANIQUE

La clomipramine ne traite pas la crise d'angoisse (indication des médicaments anxiolytiques) mais prévient ses récidives 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

Le traitement doit débuter à doses faibles : 10 à 25 mg par jour pendant une semaine. La dose est ensuite progressivement augmentée par palier 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.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans ou plus)

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 avec prudence et à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée (voir rubrique 5.2). 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).

Population pédiatrique

L'utilisation d'ANAFRANIL est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, la prévention des attaques de panique, et les douleurs neuropathiques, car la sécurité et l'efficacité de la clomipramine n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.4).

Insuffisants rénaux

ANAFRANIL doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4). Il convient de diminuer la posologie (**voir rubrique 5.2**).

Insuffisants hépatiques

ANAFRANIL doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). Il convient de diminuer la posologie (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou sensibilité croisée à tous les antidépresseurs tricycliques ;
- risque connu de glaucome par fermeture de l'angle ;
- risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques ;
- infarctus du myocarde récent ;

- associations aux IMAO irréversibles (iproniazide, phénelzine) (voir rubrique 4.5) ;

- traitement concomitant par la dapoxétine (voir rubrique 4.5) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par la clomipramine. De même, la clomipramine ne doit pas être administrée dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par la dapoxétine.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement symptomatique à court terme.

Choc anaphylactique

Des cas isolés de choc anaphylactique ont été rapportés. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration d'ANAFRANIL.

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 débuter 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.

Autres effets psychiatriques

Certains patients atteints de trouble panique ressentent une anxiété plus marquée au début du traitement par ANAFRANIL. Cette augmentation paradoxale initiale de l'anxiété est plus prononcée au cours des premiers jours de traitement et disparaît généralement dans les deux semaines.

Une réactivation de la psychose a parfois été observée chez des patients atteints de schizophrénie recevant des antidépresseurs tricycliques.

Des épisodes hypomaniaques ou maniaques ont été observés lors de traitement par antidépresseurs tricycliques. En cas de virage maniaque franc, le traitement par la clomipramine

sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit. Après la disparition de ces épisodes, le traitement à faible dose d'ANAFRANIL peut être repris si nécessaire.

Troubles cardiaques et vasculaires

ANAFRANIL doit être administré avec une prudence particulière chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires, en particulier ceux souffrant d'insuffisance cardiovasculaire, de troubles de la conduction (par exemple, blocs auriculo-ventriculaires de grades I à III) ou d'arythmies.

La surveillance de la fonction cardiaque et de l'ECG est indiquée chez ces patients.

Comme les autres antidépresseurs tricycliques, la clomipramine peut prolonger l'intervalle QTc et être associée à un risque de torsades de pointes. Ce risque est faible aux doses thérapeutiques mais augmente avec l'administration concomitante de substances qui peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de clomipramine, comme lors d'une co-médication avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Par conséquent, l'administration concomitante de médicaments pouvant provoquer une accumulation de clomipramine doit être évitée. De même, l'administration concomitante de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc doit être évitée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie sont des facteurs de risque connus d'allongement du QTc et de torsades de pointes et doivent être corrigées avant de commencer le traitement par ANAFRANIL (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prudence est également recommandée chez les patients atteints de bradycardie.

Il est conseillé de contrôler la pression artérielle avant de commencer le traitement par ANAFRANIL car les patients souffrant d'hypotension orthostatique ou de troubles de la circulation sanguine risquent de présenter une baisse de la pression artérielle.

L'ANAFRANIL ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'un syndrome congénital d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.3).

Syndrome sérotoninergique

Un syndrome sérotoninergique est causé par un excès de sérotonine et peut apparaître quand des antidépresseurs tricycliques comme la clomipramine sont pris simultanément avec d'autres substances actives sérotoninergiques (voir rubrique 4.5). Il peut être fatal et inclut des symptômes d'ordre moteur (hyperréflexie, myoclonie, tremblements, rigidité, hyperactivité), végétatif (hyperthermie, tachycardie, modifications de la pression artérielle, frissons, diarrhées, sueurs, éventuellement coma) et psychique (agitation, confusion, hypomanie). Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome. En cas de survenue d'un syndrome sérotoninergique, le traitement par clomipramine doit être immédiatement arrêté.

Convulsions

Les antidépresseurs tricycliques sont connus pour abaisser le seuil épileptogène, de ce fait, ANAFRANIL doit être utilisé avec précaution (surveillance clinique et électrique renforcée) chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie ou présentant des facteurs de risque de convulsions, tels que des lésions cérébrales d'étiologies variées, une utilisation concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5), le sevrage alcoolique ou médicamenteux (médicaments ayant des propriétés anticonvulsivantes comme les benzodiazépines). Le risque de crises convulsives étant dose-dépendant, la posologie maximale recommandée d'ANAFRANIL ne doit pas être dépassée. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

Effets anticholinergiques

En raison de ses propriétés anticholinergiques, ANAFRANIL doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'augmentation de la pression intraoculaire, de glaucome à angle fermé, de rétention urinaire (par exemple, maladies de la prostate) ou de constipation chronique.

La diminution du larmoiement et l'accumulation de sécrétions mucoïdes dues aux propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques peuvent endommager l'épithélium cornéen chez les patients porteurs de lentilles de contact.

Ce médicament devra être utilisé avec prudence chez le sujet âgé (voir sous-rubrique relative aux personnes âgées).

Personnes âgées (65 ans et plus)

La clomipramine doit être utilisée avec prudence chez les sujets âgés présentant :

- une sensibilité accrue à l'hypotension orthostatique et à la sédation,
- une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
- une éventuelle hypertrophie prostatique.

La surveillance de la fonction cardiaque et de l'ECG est indiquée chez les patients âgés.

La clomipramine doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés.

Populations particulières

- Il convient de faire preuve d'une prudence particulière lors de l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques comme la clomipramine chez des patients atteints de tumeurs de la médullosurrénale (par exemple phéochromocytome, neuroblastome), chez lesquels ils peuvent provoquer des crises hypertensives.

- La prudence est recommandée 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.

- Il convient d'être prudent chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie ou recevant des hormones thyroïdiennes, en raison de la possibilité de majoration des effets indésirables cardiaques.

- Une attention particulière doit être portée chez les patients souffrant d'insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage (voir rubrique 5.2). Une surveillance périodique des taux d'enzymes hépatiques et de la fonction rénale est recommandée.

Population pédiatrique

L'utilisation d'ANAFRANIL est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans le traitement de la dépression, de la prévention des attaques de panique et le traitement des douleurs neuropathiques car la sécurité et l'efficacité de la clomipramine n'ont pas été démontrées dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.2).

De plus, des études cliniques menées chez des enfants et des adolescents traités par antidépresseurs ont montré une fréquence supérieure des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et de colère) par rapport à ceux traités par placebo. Ce risque ne peut être exclu pour la clomipramine.

En outre, les données de tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents en ce qui concerne la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental ne sont pas disponibles.

Taux de globules blancs

Des cas isolés de modifications de la numération des globules blancs, incluant une agranulocytose, ont été signalés avec ANAFRANIL. Des numérations sanguines régulières et une surveillance des symptômes tels que fièvre et maux de gorge sont nécessaires, en particulier pendant les premiers mois de traitement et en cas de traitement prolongé.

Anesthésie

Avant une anesthésie générale ou locale, l'anesthésiste doit être informé que le patient a reçu ANAFRANIL (voir rubrique 4.5) car l'utilisation concomitante d'anesthésique et d'antidépresseur tricyclique peut augmenter le risque d'arythmies et d'hypotension et les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser les effets des anesthésiques généraux (voir rubrique 4.5).

Arrêt du traitement

De rares cas de syndrome de sevrage (avec l'apparition d'effets indésirables tels que céphalées, nausées, anxiété, troubles du sommeil, etc. Voir rubrique 4.8) 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.

ANAFRANIL est associé à une vision trouble et à d'autres troubles nerveux et psychiatriques tels que somnolence, trouble de l'attention, confusion, désorientation, aggravation de la dépression, délire, etc (voir rubrique 4.8. Effets indésirables). ANAFRANIL a une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients recevant ANAFRANIL doivent être informés que cela peut entraîner une somnolence, un trouble de l'attention, une confusion, une désorientation, une aggravation de la dépression et un délire. Si ces symptômes surviennent, les patients ne doivent pas conduire, utiliser de machines ou effectuer d'autres tâches qui nécessitent de la vigilance. Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement peut être envisagé. Les patients doivent être informés que l'alcool et d'autres médicaments sédatifs peuvent potentialiser ces effets (voir rubriques 4.5, 4.7 et 4.8).

Caries dentaires

Une augmentation des caries dentaires a été rapportée lors d'un traitement à long terme avec des antidépresseurs tricycliques. Des examens dentaires réguliers sont donc recommandés en cas de traitement au long cours.

Lactose et saccharose

En raison de la présence de lactose, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

En raison de la présence de saccharose, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose et du galactose ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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 d'autres que la dépression : atomoxétine, duloxétine, oxitriptan),
- les IMAO, essentiellement irréversibles, voire les IMAO-A réversibles,
- la buprénorphine, la naloxone, les opioïdes.

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, hyperréflexie, 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 épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, 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 phosphodiestérase 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 4.3)

+ **IMAO irréversibles (iproniazide, phénelzine)**

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : myoclonie, agitation, crises convulsives, diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, délire, 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.

+ **Dapoxétine**

Comme avec d'autres ISRS, la co-administration de dapoxétine avec la clomipramine peut donner lieu à des effets liés à la sérotonine. La dapoxétine ne doit pas être utilisée en association avec la clomipramine ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par la clomipramine. De même, la clomipramine ne doit pas être administrée dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par la dapoxétine (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

(voir rubrique 4.4)

+ **IMAO-A réversibles (moclobémide, toloxatone), y compris linézolide et bleu de méthylène**

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : myoclonie, agitation, crises convulsives, diarrhée, tachycardie, sueurs, délire, confusion voire coma.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

Il existe des preuves suggérant qu'ANAFRANIL peut être administré dans un délai de 24 heures après un inhibiteur réversible de MAO-A tel que le moclobémide, mais la période d'interruption de deux semaines doit être observée si l'inhibiteur de MAO-A est administré après l'utilisation d'ANAFRANIL.

+ Diurétiques : les diurétiques peuvent entraîner une hypokaliémie, qui à son tour augmente le risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes. L'hypokaliémie doit donc être traitée avant l'administration d'ANAFRANIL (voir rubrique 4.4).

+ **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.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments provoquant un syndrome sérotoninergique : le syndrome sérotoninergique peut survenir lorsque la clomipramine est co-administrée avec des médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), de la sérotonine et des inhibiteurs de la recapture noradrénergiques (IRSNA), des antidépresseurs tricycliques, du lithium ou de la buprénorphine, la naloxone, les opioïdes (voir rubriques 4.2 et 4.4).

+ Anticoagulants : les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser l'effet anticoagulant des médicaments coumariniques en inhibant leur métabolisme hépatique. Une surveillance attentive de la prothrombine plasmatique est donc recommandée.

+ Antipsychotiques : la co-médication avec des antipsychotiques (par exemple, les phénothiazines) peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques, un abaissement du seuil de convulsion et des crises convulsions. L'association avec la thioridazine peut provoquer de graves arythmies cardiaques.

+ **Baclofène**

Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

4.6. Fertilité, 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.

Les études de toxicité chez l'animal ont mis en évidence un effet embryo-létal et une diminution du poids des fœtus chez la souris et le rat (voir rubrique 5.3).

Les données disponibles sur l'utilisation d'ANAFRANIL chez les femmes enceintes sont insuffisantes pour évaluer le risque de malformation.

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 (léthargie, hypotonie, irritabilité, hyperexcitabilité, trémulations, myoclonies voire exceptionnellement convulsions) ;

- troubles respiratoires (polypnées, cyanose, dyspnée, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;

- troubles vasculaires (hypotension ou hypertension) ;

- troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, coliques, 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. Néanmoins, une surveillance du nouveau-né est recommandée et tiendra compte des effets précédemment décrits.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible (correspondant à une valeur inférieure à 5 % de la dose maternelle) ; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

Fertilité

La clomipramine ne semble pas avoir d'effet significatif sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ANAFRANIL a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients traités par ANAFRANIL doivent être avertis du risque de survenue d'effets indésirables tels que somnolence, vision trouble, vertiges, et autres symptômes nerveux centraux et psychiatriques (voir rubrique 4.8). En présence de tels effets, les patients ne doivent pas conduire, utiliser de machines ou réaliser des tâches dangereuses nécessitant d'être vigilant. Les patients doivent également être avertis que l'alcool ou d'autres drogues peuvent potentialiser ces effets indésirables (voir rubrique 4.5).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des idées ou des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par ANAFRANIL ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4).

En cas de réactions neurologiques ou psychiatriques sévères, le traitement par ANAFRANIL doit être arrêté.

Les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence, les plus fréquents en premier, selon la convention suivante :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) ; rare (? 1/10 000 à 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables tabulés ci-dessous sont basés sur les résultats des essais cliniques ainsi que sur les rapports post-commercialisation.

Classification par appareil et système	**Fréquence**	**Effets indésirables**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, éosinophilie

Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	Très rare	Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation de l'appétit
	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Incapacité à rester immobile
	Fréquent	État confusionnel, désorientation, anxiété, agitation (parfois dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique ou malin), troubles du sommeil, manie, hypomanie, insomnie, delirium, délire
	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires, comportements suicidaires, hallucinations (en particulier chez les patients âgés et les patients atteints de la maladie de Parkinson), dépersonnalisation, nervosité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Vertiges, tremblements, crise myoclonique SAI, somnolence
	Fréquent	Paresthésies, dysgueusie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, céphalées
	Peu fréquent	Convulsions, ataxie
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique, troubles extrapyramidaux (y compris akathisie et dyskinésie tardive), syncope, hypotonie, dysarthrie, hypertonie, syndrome malin des neuroleptiques
Affections oculaires	Très fréquent	Trouble de l'accommodation, vision trouble, syndrome malin
	Fréquent	Mydriase
	Très rare	Glaucome
	Fréquence indéterminée	Sécheresse oculaire
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie sinusale, palpitations
	Peu fréquent	Arythmie

Très rare	Trouble de la conduction (par exemple élargissement du complexe QRS, allongement de l'intervalle QT, changements de PQ, bloc de branche, torsade de pointes, en particulier chez les patients atteints d'hypokaliémie), cardiomyopathie	
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension orthostatique
	Fréquent	Bouffées de chaleur, vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Pneumopathie d'hypersensibilité
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, sécheresse de la bouche, constipation
	Fréquent	Vomissements
	Fréquence indéterminée	Douleurs abdominales, iléus paralytique
Affections hépatobiliaires	Très rare	Hépatite avec ou sans jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hyperhidrose
	Fréquent	Dermatite allergique (éruption cutanée, urticaire), prurit
	Rare	Réaction de photosensibilité
	Très rare	Purpura, alopécie
	Fréquence indéterminée	Hyperpigmentation
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Trouble de la miction
	Très rare	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Trouble de la libido, dysfonction érectile
	Rare	Galactorrhée, hypertrophie mammaire
	Fréquence indéterminée	Anéjaculation, éjaculation retardée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
	Très rare	Œdème périphérique, hyperpyrexie
Investigations	Très fréquent	Prise de poids
	Fréquent	Elévation des transaminases
	Fréquence indéterminée	Electrocardiogramme anormal, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme,
		électroencéphalogramme anormal
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Fréquence indéterminée	Fracture

Autres

- Réaction de sevrage avec les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, insomnie, céphalées, nervosité, anxiété, surviennent fréquemment à l'arrêt brutal du traitement ou lors d'une réduction de posologie (voir rubrique 4.4).

- Syndrome sérotoninergique, exceptionnellement en monothérapie, le plus souvent décrit en cas d'interaction médicamenteuse ou de surdosage (voir rubriques 4.5 et 4.9).

- Fractures osseuses :

- 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.

Population âgée (65 ans et plus) :

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques, neurologiques, psychiatriques ou cardiovasculaires (voir rubrique 4.4).

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 Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. 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.

Signes et 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, incapacité à rester immobile, agitation, hyperréflexie, rigidité musculaire et choréoathétose, 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 à ballonnet 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine, code ATC : N06AA04

Mécanisme d’action

La clomipramine est un antidépresseur. Elle a des propriétés anticholinergiques et sédatives importantes. Elle empêche la recapture, et entraîne donc l'inactivation de la noradrénaline et de la sérotonine dans les terminaisons nerveuses. La prévention de la recapture de ces neurotransmetteurs monoaminergiques potentialise leur action dans le cerveau. Cela semble être associé à une activité antidépressive.

La clomipramine semble inhiber préférentiellement la recapture de la sérotonine par rapport à celle de la noradrénaline.

Les antidépresseurs tricycliques possèdent une affinité avec les récepteurs adrénergiques, muscariniques et histaminiques H1 à différents degrés.

Effets pharmacodynamiques

L'efficacité et la sécurité de la clomipramine ont été démontrées dans le traitement des indications suivantes chez l'adulte :

- Episodes dépressifs majeurs.
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Prévention des attaques de panique.
- Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique.
- Douleurs neuropathiques.

L'efficacité et la sécurité de la clomipramine ont été démontrées dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs chez l'enfant de 10 ans et plus (voir rubrique 4.1).

Les doses recommandées sont indiquées à la rubrique 4.2.

ANAFRANIL exerce également un effet spécifique sur le trouble obsessionnel compulsif qui pourrait être au moins partiellement distinct de ses effets antidépresseurs.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la clomipramine est complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité de la clomipramine est variable d'un sujet à l'autre (de 35 à 65 % environ). La biodisponibilité systémique de la clomipramine est réduite après administration par voie orale d'environ 50 % par l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

La clomipramine est largement distribuée dans tout le corps avec un volume de distribution moyen de 12 l/kg à 17 l/kg de poids corporel.

La clomipramine passe la barrière hémato-encéphalique.

La clomipramine diffuse dans le lait maternel, à une concentration similaire à celle du plasma, et traverse le placenta.

Liaison aux protéines plasmatiques :

La liaison aux protéines est importante : 98 %.

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.

Ce métabolite actif peut être formé par plusieurs enzymes P450, principalement le CYP3A4, le CYP2C19 et le CYP1A2. La clomipramine et la N-desméthylclomipramine sont hydroxylées par le CYP2D6 en métabolites polaires qui sont excrétés dans l'urine tels quels ou après glucuronidation ou sulfatation.

Élimination

La clairance totale plasmatique de la clomipramine, calculée après administration intraveineuse, est de 0,73 l/min.

La demi-vie d'élimination plasmatique de la clomipramine est d'environ 21 heures (intervalle : 12 à 36 h), et la desméthylclomipramine a une demi-vie moyenne de 36 h (entre 25 et 50 heures). Deux tiers des conjugués hydrosolubles sont excrétés dans l'urine et environ un tiers dans les fèces. Seulement 2 % environ de la dose est excrété inchangé. Également 0,5 % de la dose est excrété sous forme de desméthylclomipramine.

Effet de l’alimentation

La nourriture n'a pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique de la clomipramine. Un léger retard dans le début de l'absorption peut être observé avec l'administration d’ANAFRANIL en même temps que de la nourriture.

Proportionnalité de dose

Le médicament suit une pharmacocinétique proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses allant de 25 à 150 mg.

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 4.4) ;
- les patients résistant au traitement ou chez lesquels les effets indésirables sont marqués ou encore polymédiqués (voir rubrique 4.5).

Populations à risque

Sujet âgé

Chez les patients âgés, la clomipramine a une clairance relativement faible par rapport aux patients adultes plus jeunes. Il est rapporté qu'un état d'équilibre thérapeutique est atteint à des doses inférieures à celles rapportées pour les patients d'âge moyen. La clomipramine doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés.

Insuffisants rénaux

Il n'y a pas de données spécifiques décrivant la pharmacocinétique du médicament chez les patients en insuffisance rénale. Bien que le médicament soit excrété sous forme de métabolites inactifs dans l'urine et les fèces, l'accumulation de métabolites inactifs peut par la suite entraîner l'accumulation du médicament d'origine et de son métabolite actif. En cas d'insuffisance rénale modérée et sévère, il est recommandé de surveiller le patient pendant le traitement. Il convient de diminuer la posologie de la clomipramine.

Insuffisants hépatiques

La clomipramine est largement métabolisée dans le foie par les CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 et CYP1A2, et une insuffisance hépatique peut avoir un impact sur sa pharmacocinétique. Chez les patients en insuffisance hépatique, la clomipramine doit être administrée avec prudence. Il convient de diminuer la posologie de la clomipramine.

Sensibilité ethnique

Bien que l'impact de la sensibilité ethnique et de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la clomipramine n'ait pas été étudié de manière approfondie, le métabolisme de la clomipramine et de son métabolite actif est régi par des facteurs génétiques conduisant à un métabolisme lent et rapide du médicament et de son métabolite. Le métabolisme de la clomipramine dans la population caucasienne ne peut pas être extrapolé aux personnes d'origine asiatique, en particulier aux japonais et aux chinois en raison des différences prononcées du métabolisme de la clomipramine entre ces deux groupes ethniques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité préclinique n'indiquent pas de risque particulier pour l'homme. Ces données proviennent de la recherche conventionnelle en pharmacologie de sécurité, toxicité à doses répétées, génotoxicité, potentiel cancérigène.

Toxicité à doses répétées

Une phospholipidose et des modifications testiculaires considérées comme étant secondaires à la phospholipidose, communément associées aux composés tricycliques, ont été observées chez le rat avec le chlorhydrate de clomipramine à des doses supérieures à dix fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme (DMRH) en mg/kg, et 1,5 fois supérieures à la DMRH en mg/m^2. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans les études de reproduction, aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez des rats ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 24 mg/kg, à savoir 6 fois la DMRH en mg/kg et à peu près une dose égale à la DMRH en mg/m^2.

Aucun effet tératogène n'a été observé durant des études effectuées chez des souris et des rats à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg, à savoir 24 fois la DMRH en mg/kg et 4 fois (rats) et 2 fois (souris) la DMRH en mg/m^2.

Des effets embryotoxiques (par exemple une augmentation de l'embryolétalité et un retard de croissance) ont été rapportés à 100 mg/kg chez la souris et à partir de 25 mg/kg chez le rat.

Mutagénicité

Des tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* ont été effectués et n'ont révélé aucun potentiel mutagène du chlorhydrate de clomipramine.

Cancérogénicité

L'administration de chlorhydrate de clomipramine à des souris et des rats pendant 104 semaines n'a pas montré de signes de cancérogénicité à des doses correspondant à 16 à 20 fois la DMRH orale estimée de 5 mg/kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, lactose, acide stéarique, glycérol à 85 %, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium, cellulose HP-M 603, acétate de polyvidone, dioxyde de titane, sucre cristallisé, Macrogol 8000, cellulose microcristalline, polyvidone K30, oxyde de fer jaune dispersé dans le dioxyde de titane (5 % oxyde de fer jaune ; 95 % dioxyde de titane).

6.2. Incompatibilités

La substance est hygroscopique et sensible à l'oxydation. A l'air, en milieu humide et acide, des produits de dégradation peuvent apparaître. Toutefois, aucune modification significative n'a été observée après conservation à température ambiante

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune condition de conservation particulière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Alu).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ALFASIGMA FRANCE

3 ESPLANADE DU FONCET BORDS DE SEINE 1

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **34009 300 435 2 3** : comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Alu).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I