

# Anafranil®

## **Composition**

### *Principes actifs*

Clomipramini hydrochloridum.

### *Excipients*

*Anafranil 10 mg* : lactose monohydraté (33.25 mg), amidon de maïs, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Enrobage : talc, hypromellose, copovidone, dioxyde de titane (E171), saccharose (28.23 mg), povidone K 30, oxyde de fer jaune (E172), macrogol 8000, cellulose microcristalline.

*Anafranil 25 mg* : lactose monohydraté (15 mg), amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarique (acide), talc, stéarate de magnésium, glycérol 85% (0.25 mg).

Enrobage : talc, hypromellose, copovidone, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), saccharose (16.5 mg), povidone K 30, macrogol 8000, cellulose microcristalline.

*Anafranil SR 75 mg* : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, dispersion de polyacrylate 30%, stéarate de calcium, silice colloïdale anhydre.

Enrobage : hypromellose, talc, hydroxystéarate de macrogolglycérol (0,235 mg), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

## **Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité**

1 comprimé pelliculé d'Anafranil contient resp. 10 mg et 25 mg de clomipramini hydrochloridum.

1 comprimé à libération prolongée d'Anafranil SR (SR = slow release) contient 75 mg de clomipramini hydrochloridum.

## **Indications/Possibilités d'emploi**

### *Adultes*

*États dépressifs d'étiologie et de symptomatologie diverses:*

- Dépressions endogène, réactionnelle, névrotique, organique, masquée et involutive.
- Dépressions lors de schizophrénie et de psychopathie.
- Syndromes dépressifs préséniles et séniles ou consécutifs à des états douloureux chroniques et à des affections somatiques chroniques.
- Dysthymies dépressives de nature réactionnelle, névrotique ou psychopathique.

*Autres indications:*

- Phobies et attaques de panique.

- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Cataplexie associée à la narcolepsie.
- États douloureux chroniques (principalement douleurs cancéreuses, douleurs neuropathiques et syndrome douloureux idiopathique).

### *Enfants et adolescents*

Troubles obsessionnels compulsifs.

Énurésie nocturne à partir de 6 ans, après exclusion de toute cause organique et évaluation soignée des bénéfices et risques. De possibles traitements alternatifs doivent être envisagés.

On ne dispose pas de preuves suffisantes démontrant que le traitement est efficace et sûr lors d'états dépressifs des différentes étiologies, de phobies, d'attaques de panique, de cataplexie associée à la narcolepsie et d'états douloureux chroniques pour l'utilisation d'Anafranil chez les enfants et les adolescents. C'est pourquoi Anafranil ne doit pas être utilisé pour ces indications chez les enfants et adolescents de < 18 ans.

### ***Posologie/Mode d'emploi***

Avant d'instaurer le traitement par Anafranil, une hypokaliémie éventuellement présente doit être traitée (voir «Mises en garde et précautions»).

La posologie doit être fixée de manière individuelle et adaptée à l'état du patient. En principe, il faudra s'efforcer d'obtenir un effet optimal avec la posologie minimale que l'on augmentera prudemment, surtout chez les personnes âgées (à partir de 65 ans) et les adolescents qui généralement répondent de façon plus marquée à Anafranil que les sujets d'âge moyen (voir «Mises en garde et précautions»).

Les comprimés à libération prolongée sont sécables, ce qui permet d'adapter le dosage exactement aux besoins du patient; mais ils ne doivent pas être croqués.

La dose optimale ainsi déterminée doit être poursuivie en traitement d'entretien. Chez les patients ayant des antécédents de dépression récidivante, un traitement d'entretien sur une période prolongée peut être indiqué en fonction du risque individuel de rechute. La durée et la nécessité de poursuivre ce traitement devront être réévaluées périodiquement.

Par mesure de précaution, les possibles prolongements de l'intervalle QT et les réactions sérotoninergiques toxiques imposent que la posologie recommandée ne soit pas dépassée. Si d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT ou sérotoninergiques sont administrés simultanément, la prudence est de rigueur lors d'une augmentation de la dose d'Anafranil (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»).

Un arrêt brutal du traitement sans raison médicale peut provoquer des effets indésirables et doit être évité. S'il s'avère nécessaire d'arrêter Anafranil après un traitement prolongé, la dose devra être réduite par paliers et le patient surveillé attentivement.

### *Dépressions, troubles obsessionnels compulsifs et phobies*

Chez l'adulte, débiter avec 1 comprimé pelliculé à 25 mg 2–3 x/j ou 1 comprimé à libération prolongée à 75 mg 1 x/j (le soir de préférence).

Augmenter la dose par exemple par paliers de 25 mg par intervalle de quelques jours (selon la tolérance du produit) pour atteindre 4–6 comprimés pelliculés à 25 mg ou 2 comprimés à

libération prolongée à 75 mg au cours de la première semaine de traitement. Dans les cas graves, la posologie peut être portée jusqu'à un maximum de 250 mg/j.

Après amélioration nette, passer à la dose d'entretien qui devrait se situer autour de 2–4 comprimés pelliculés à 25 mg ou 1 comprimé à libération prolongée à 75 mg.

#### *Attaques de panique, agoraphobie*

Dose initiale: chez l'adulte, 1 comprimé pelliculé à 10 mg/j. Augmenter la posologie en fonction de la tolérance, jusqu'à obtention de l'effet souhaité. La posologie quotidienne nécessaire à chaque patient est sujette à d'importantes variations et se situe entre 25 et 100 mg. Si nécessaire, on pourra l'augmenter jusqu'à 150 mg. Il est recommandé de ne pas arrêter la médication avant 6 mois au cours desquels on réduira lentement la dose d'entretien.

#### *Cataplexie associée à la narcolepsie*

Chez l'adulte, 25 à 75 mg/j par voie orale.

#### *États douloureux chroniques*

Pour le traitement des états douloureux chroniques chez l'adulte, la posologie sera individualisée (10–150 mg/j) en tenant compte d'une éventuelle médication analgésique concomitante (et en la diminuant éventuellement).

#### *Instructions posologiques particulières*

##### *Troubles obsessionnels et compulsifs chez l'enfant et l'adolescent*

Les adolescents présentent généralement une réponse plus marquée à Anafranil que les patients d'âge moyen. Anafranil devra donc être instauré en augmentant prudemment la dose chez ces patients (voir «Mises en garde et précautions»).

Les données cliniques concernant le traitement à court terme chez l'enfant à partir de 10 ans et l'adolescent sont limitées.

La posologie initiale est comme pour les adultes de 25 mg/j. La dose devra être augmentée progressivement pendant les 2 premières semaines et si nécessaire être administrée en plusieurs prises, selon la tolérance, jusqu'à une dose journalière maximale correspondant à 3 mg/kg mais au plus de 100 mg. Ensuite, la dose peut être augmentée progressivement pendant les semaines suivantes jusqu'à une dose journalière maximale correspondant à 3 mg/kg mais au plus à 200 mg/j.

##### *Énurésie nocturne chez l'enfant et l'adolescent (enfants à partir de 6 ans seulement)*

Dose journalière initiale:

Entre 6 et 8 ans: 2–3 comprimés pelliculés à 10 mg.

Entre 9 et 12 ans: 1–2 comprimés pelliculés à 25 mg.

Enfants au-delà de 12 ans: 1–3 comprimés pelliculés à 25 mg.

Les doses les plus élevées sont réservées aux sujets qui ne répondent pas complètement au traitement après une semaine et ne doivent pas être dépassées.

La durée maximale du traitement est de 3 mois, réduction progressive de la dose comprise.

La dose est administrée en une seule prise après le repas du soir, sauf pour les enfants qui mouillent leur lit au début de la nuit et à qui on administre une partie de la dose dès 16 heures.

Lors du traitement d'enfants et d'adolescents, il faut être particulièrement attentif aux mises en garde et aux précautions concernant le risque de suicide mentionnées (voir «Mises en garde et précautions»).

On ne dispose d'aucune expérience chez l'enfant de moins de 6 ans.

#### *Patients présentant des troubles de la fonction hépatique et rénale*

Anafranil doit être dosé avec prudence chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques, en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique des métabolites de la clomipramine (voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique - Cinétique pour certains groupes de patients»).

#### *Patients âgés*

Les patients âgés de 65 ans et plus présentent généralement une réponse plus marquée à Anafranil que les patients d'âge moyen. Anafranil devra donc être instauré en augmentant prudemment la dose chez ces patients (voir «Mises en garde et précautions»).

Débuter le traitement avec 1 comprimé pelliculé à 10 mg/j. Augmenter graduellement la dose jusqu'à son niveau optimal (entre 30 et 50 mg/j) qu'il faudrait atteindre en 10 jours environ et qui sera maintenu jusqu'à la fin du traitement.

### **Contre-indications**

Hypersensibilité à la clomipramine ou à un excipient d'Anafranil ou hypersensibilité croisée aux antidépresseurs tricycliques du groupe des dibenzoazépines.

Les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être associés à des antiarythmiques comme la quinidine et la propafénone qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6.

Anafranil ne doit pas être associé à un IMAO non sélectif irréversible ou sélectif irréversible ou être administré au cours des 2 semaines précédant ou suivant un tel traitement (voir «Interactions»). Un traitement concomitant par un inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A comme le moclobémide ou par un IMAO non sélectif réversible comme le linézolide est également contre-indiqué (voir «Interactions»).

L'administration d'Anafranil est également contre-indiquée en cas d'infarctus du myocarde récent ainsi que lors du syndrome du QTc long congénital.

Anafranil ne doit pas être administré lors de:

- intoxications aiguës à des médicaments dépresseurs du système nerveux central comme les hypnotiques, les analgésiques, les psychotropes ou l'alcool,
- rétention urinaire aiguë,
- délires aigus,
- glaucome à angle étroit non traité,
- hypertrophie de la prostate avec un reste post-mictionnel,
- sténose du pylore,
- iléus paralytique.

## ***Mises en garde et précautions***

La prudence est de mise en cas de changement de traitement vers une autre forme pharmaceutique et/ou un autre médicament contenant le même principe actif. Le patient doit alors faire l'objet d'une surveillance adaptée.

### *Risque de suicide*

Une dépression s'accompagne d'une hausse du risque d'idées suicidaires, d'automutilations et de suicides. De même, les idées suicidaires et les comportements suicidaires peuvent se renforcer sous un traitement antidépresseur.

Anafranil ne doit pas être utilisé pour le traitement de dépressions chez des enfants et des adolescents de moins de 18 ans. Des études sur le traitement de dépressions n'ont pas montré de bénéfice thérapeutique des antidépresseurs tricycliques dans cette tranche d'âge.

Des données issues d'études publiées sur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) et des préparations similaires ont montré un risque de suicide plus élevé chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (jusqu'à 25 ans) sous un traitement antidépresseur. Un effet similaire ne peut pas être exclu pour d'autres antidépresseurs (également Anafranil), pour lequel de telles données n'existent pas.

C'est pourquoi il convient de surveiller étroitement l'apparition de signes d'une aggravation de la dépression, en particulier d'un comportement suicidaire, ainsi que l'inquiétude et/ou l'acathisie (agitation intérieure, agitation psychomotrice) chez les patients traités par des antidépresseurs, surtout au début du traitement et lors d'un changement de posologie. Les patients doivent aussi bénéficier d'une surveillance étroite après la fin du traitement. En effet, de tels symptômes peuvent apparaître aussi bien lors d'un sevrage qu'au début d'une rechute.

D'autres diagnostics psychiatriques que la dépression peuvent également s'accompagner d'un risque de comportement suicidaire plus marqué. C'est pourquoi il faut respecter les mêmes mesures de précaution que dans le traitement d'une dépression. Il faut demander aux membres de la famille et au personnel soignant des patients d'être attentifs à l'apparition d'autres symptômes psychiatriques (voir «Effets indésirables») et au risque de suicide, et de les signaler immédiatement au médecin traitant.

En cas de risque de mise en danger du patient par lui-même, un traitement antidépresseur ne permet pas d'éviter une hospitalisation. Le médicament doit être prescrit dans le plus petit emballage possible, surtout au début du traitement, afin de diminuer le risque de mise en danger du patient par lui-même.

En ce qui concerne le risque de surdosage mortel, moins de décès ont été rapportés sous Anafranil que sous d'autres antidépresseurs tricycliques. Anafranil doit être prescrit à la plus faible dose permettant une prise en charge optimale des patients, afin de réduire le risque de surdosage.

### *Autres effets psychiatriques*

De nombreux patients sujets à des attaques de panique voient les symptômes anxieux s'intensifier au début du traitement par Anafranil. Cet accroissement paradoxal de l'anxiété est particulièrement marqué au cours des premiers jours du traitement, et disparaît généralement en l'espace de deux semaines.

Chez les patients atteints de schizophrénie traités par des antidépresseurs tricycliques, une activation de la psychose a été rapportée occasionnellement. L'effet stimulant des

antidépresseurs tricycliques peut renforcer l'anxiété, l'agitation interne et l'excitation chez les patients agités ou présentant des symptômes schizophréniques associés.

Les patients atteints de troubles bipolaires d'origine affective et traités par des antidépresseurs tricycliques peuvent présenter au cours de la phase dépressive des symptômes d'hypomanie ou de manie. Dans ces cas-là, il pourra s'avérer nécessaire de réduire la posologie ou de supprimer Anafranil et d'administrer des médicaments permettant de contrôler la manie. Une fois ces épisodes passés, on peut reprendre le traitement par Anafranil à faibles doses si besoin est.

Chez les sujets prédisposés et âgés, les antidépresseurs tricycliques peuvent induire, surtout la nuit, des psychoses (délirantes) d'origine médicamenteuse, mais elles régressent spontanément quelques jours après l'arrêt de la médication, sans nécessiter de traitement.

### *Convulsions*

Les antidépresseurs tricycliques diminuent le seuil convulsif. Une prudence particulière s'impose chez les patients souffrant d'épilepsie ou présentant d'autres facteurs de prédisposition, par ex. des lésions cérébrales d'étiologies diverses, une prise concomitante de neuroleptiques, un sevrage alcoolique ou d'un médicament ayant des propriétés anticonvulsives (par ex. benzodiazépine). La survenue de crises convulsives semble dose-dépendante. C'est pourquoi la dose journalière recommandée ne doit pas être dépassée.

Un traitement concomitant par des antidépresseurs tricycliques et des électrochocs ne doit se faire que si le patient est soumis à une surveillance minutieuse.

### *Effets anticholinergiques*

Du fait de ses propriétés anticholinergiques, Anafranil doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant dans l'anamnèse une pression intraoculaire élevée, un glaucome à angle fermé et une rétention urinaire (par ex. affections prostatiques).

Une baisse de la sécrétion lacrymale et une accumulation de sécrétions mucoïdes dues aux propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer des lésions de l'épithélium cornéen chez les porteurs de lentilles de contact.

### *Syndrome sérotoninergique*

En raison du risque de réactions toxiques sérotoninergiques, il est conseillé de respecter la posologie recommandée.

Anafranil a un faible effet sérotoninergique; des cas isolés d'effets secondaires et d'interactions avec d'autres médicaments, attribuables à cette caractéristique et pouvant provoquer un syndrome sérotoninergique, une maladie potentiellement mortelle (les signes peuvent être, entre autres: hypertension, confusion, délire, coma, fragilité végétative éventuellement accompagnée de variations rapides des paramètres vitaux, agitation, tremblements, bouffées de chaleur, transpiration, hyperpyrexie) ont été rapportés.

L'administration concomitante d'Anafranil et de médicaments sérotoninergiques, tels que des inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO), des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, du L-tryptophane, du tramadol, du fentanyl, de la péthidine, de la buprénorphine, du dextrométhorphan, de la buspirone, du bupropion, du millepertuis ou de la sibutramine (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Interactions») peut entraîner un syndrome sérotoninergique (voir «Interactions»).

Anafranil ne doit pas être utilisé chez les patients qui prennent un médicament inhibant la monoamine oxydase A ou B (par ex. la phénelzine, l'isocarboxazide, la sélégiline, le moclobémide), ou qui ont pris un tel médicament au cours des deux dernières semaines (cf. «Interactions»).

Dans le cas de la fluoxétine, une période de sevrage thérapeutique d'une durée de deux à trois semaines avant et après le traitement par cette substance est recommandée.

Si un traitement concomitant avec d'autres principes actifs sérotoninergiques est justifié d'un point de vue clinique, il est conseillé de surveiller étroitement le patient, notamment lors de l'instauration du traitement et lors des augmentations de doses.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement doivent être envisagés, selon la gravité des symptômes.

#### *Système cardiovasculaire*

Anafranil sera employé avec prudence chez les patients présentant une atteinte cardiovasculaire, particulièrement lors d'insuffisance cardiaque et/ou circulatoire, de troubles de la conduction (par ex. bloc auriculo-ventriculaire du premier au troisième degré) ou d'arythmies. Dans ces cas-là, de même que chez les patients âgés, il conviendra de surveiller les fonctions cardiaque et circulatoire et de demander un ECG.

Lors de posologies ou de concentrations plasmatiques élevées de clomipramine, un risque d'allongement de l'intervalle QTc et de tachycardie ventriculaire atypique peut exister, comme c'est le cas aussi lors de comédication avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNaRI) (voir «Interactions»). C'est pourquoi le traitement simultané par des médicaments pouvant conduire à une accumulation de clomipramine doit être évité. De même, l'administration simultanée de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc doit être évitée.

L'hypokaliémie est un facteur de risque connu d'allongement de l'intervalle QTc ainsi que des torsades de pointes. Pour cette raison, les hypokaliémies doivent être traitées avant l'instauration d'un traitement par Anafranil et celui-ci doit être administré avec prudence en combinaison avec des SSRI, des SNaRI ou des diurétiques (voir «Interactions»).

Avant de débiter le traitement, il est recommandé de mesurer la pression artérielle, car chez les sujets présentant une hypotension ou une tension artérielle labile, le traitement peut produire une baisse soudaine de la pression artérielle.

#### *Groupes particuliers de patients et traitement à long terme*

La prudence est de rigueur chez les patients souffrant de constipation chronique. Un iléus paralytique peut survenir sous traitement par antidépresseurs tricycliques, particulièrement chez les patients âgés et alités.

Il est recommandé de procéder à un contrôle régulier des enzymes hépatiques et de la fonction rénale et, le cas échéant, de la concentration plasmatique du principe actif et de ses métabolites chez les patients souffrant de maladies hépatiques ou rénales. La prudence est de rigueur lors de l'administration d'antidépresseurs tricycliques à des patients présentant des atteintes hépatiques sévères et des tumeurs de la médullosurrénale (par ex. phéochromocytome, neuroblastome), chez lesquels ces médicaments peuvent provoquer des crises hypertensives.

La prudence s'impose chez les patients atteints d'hyperthyroïdie ou en cas de traitement concomitant par des extraits thyroïdiens car, en général, il faut s'attendre à une aggravation des effets indésirables cardiaques due à l'action anticholinergique du médicament.

Lors de traitement à long terme par les antidépresseurs tricycliques, une incidence accrue de caries dentaires et d'altérations de la muqueuse buccale a été rapportée. En cas de traitement au long cours, il est donc recommandé de procéder à des contrôles dentaires réguliers.

On ne dispose pas de données sur la sécurité de l'emploi à long terme chez les enfants et les adolescents en ce qui concerne la croissance, la maturation et le développement des capacités cognitives et le développement du comportement.

#### *Réactions d'hypersensibilité*

Des cas isolés de choc anaphylactique ont été observés. La prudence s'impose lors d'administration intraveineuse.

#### *Formule leucocytaire*

Bien que seuls des cas isolés de modifications de la formule leucocytaire aient été rapportés sous Anafranil, il est nécessaire de surveiller régulièrement la formule sanguine et de surveiller l'apparition de symptômes tels que fièvre et angine, particulièrement au cours des premiers mois de traitement et en cas de traitement au long cours. À l'apparition d'une diminution pathologique des granulocytes neutrophiles, on stoppera l'administration d'Anafranil.

#### *Anesthésie*

Avant toute anesthésie générale ou locale, l'anesthésiste doit être informé que le patient est sous Anafranil.

#### *Divers*

Des cas d'hyperthermie (symptôme d'un syndrome neuroleptique malin) ont été rapportés lors de la prise simultanée d'Anafranil et de neuroleptiques.

#### *Interruption du traitement*

Une interruption brutale du traitement est à éviter, car l'apparition d'effets indésirables est possible. Si le traitement doit être arrêté, la dose doit être diminuée progressivement, aussi vite que possible. Il faudrait tenir compte du fait qu'un arrêt brutal pourrait être associé à certains symptômes (voir «Effets indésirables»).

#### *Excipients*

Les comprimés pelliculés d'Anafranil contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre les comprimés pelliculés d'Anafranil.

Les comprimés pelliculés d'Anafranil contiennent du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre les comprimés pelliculés d'Anafranil. Anafranil 75 mg contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol (huile de ricin), qui peut causer des maux d'estomac et la diarrhée.

## **Interactions**

### *Interactions pharmacodynamiques*

#### *Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO)*

Après traitement par un IMAO non sélectif irréversible ou sélectif irréversible, il est absolument indispensable d'attendre 2 semaines au moins avant de commencer l'administration d'Anafranil, sous peine de voir apparaître des symptômes graves, par ex. crise hypertensive, hyperpyrexie, ainsi que des symptômes associés au syndrome sérotoninergique tels que myoclonies, agitation, convulsions, délire et coma. Les mêmes précautions s'imposent quand un IMAO est administré après un traitement par Anafranil. Dans les deux cas, le traitement par Anafranil ou par un IMAO débutera par des doses progressives faibles et en surveillant l'effet (voir «Contre-indications»).

On dispose d'informations indiquant qu'Anafranil peut être administré dès 24 h après un inhibiteur réversible de la MAO-A tel le moclobémide. Il est toutefois indispensable de respecter la période de deux semaines sans médicament lorsque que l'on veut passer à un inhibiteur de la MAO-A après un traitement par Anafranil.

L'antibiotique linézolide est un IMAO non sélectif réversible et ne doit donc pas être utilisé chez les patients traités par la clomipramine.

#### *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI)*

En cas d'administration concomitante, un effet additif sur le système sérotoninergique est possible.

#### *Substances sérotoninergiques*

Un syndrome sérotoninergique peut apparaître lorsque de la clomipramine est administrée en même temps que des médicaments sérotoninergiques, tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, du lithium, des triptans, de la buspirone, du bupropion, dont certains opioïdes (tramadol, péthidine, buprénorphine ou dextrométhorphan) (voir «Posologie/Mode d'emploi», «Mises en garde et précautions»).

Dans le cas de la fluoxétine, une période de sevrage thérapeutique d'une durée de deux à trois semaines avant et après le traitement par cette substance est recommandée.

#### *Inhibiteurs des neurones adrénergiques*

Anafranil peut réduire ou supprimer l'effet antihypertenseur de la guanéthidine, la bétanidine, la réserpine, la clonidine et l'alpha-méthyl-dopa. Chez les patients devant suivre un traitement hypotenseur, il faudra donc avoir recours à des antihypertenseurs dont le mode d'action est différent (par ex. vasodilatateurs, bêtabloquants).

#### *Sympathomimétiques*

Les effets cardiovasculaires de sympathomimétiques tels que l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprénaline, l'éphédrine et la phényléphrine (par ex. dans les anesthésiques locaux) peuvent être potentialisés par Anafranil.

#### *Dépresseurs du système nerveux central*

Les antidépresseurs tricycliques peuvent augmenter les effets de l'alcool et d'autres dépresseurs du système nerveux central (par ex. opiacés, barbituriques, benzodiazépines ou anesthésiques généraux).

#### *Anticholinergiques*

Les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser l'effet de ces médicaments (par ex. phénothiazine, antiparkinsoniens, antihistaminiques, atropine, bipéridène) au niveau de l'œil, des intestins et de la vessie. Il existe un risque d'hyperthermie.

#### *Diurétiques*

Le traitement concomitant par des diurétiques peut conduire à une hypokaliémie, celle-ci augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes. C'est pourquoi l'hypokaliémie en particulier doit être traitée avant l'instauration du traitement par Anafranil.

En cas d'apparition éventuelle d'autres troubles électrolytiques, en particulier d'hypomagnésémie, une correction de ces troubles pourrait être nécessaire avant d'instaurer un traitement par Anafranil.

#### *Interactions pharmacocinétiques*

Anafranil (clomipramine) est éliminé principalement sous forme métabolisée. La principale voie métabolique est la déméthylation en N-desméthylclomipramine, un métabolite actif, suivie par l'hydroxylation et la conjugaison de la N-desméthylclomipramine et de la substance-mère. Plusieurs cytochromes P450 participent à la déméthylation, en particulier les CYP3A4, CYP2C19 et CYP1A2. L'élimination des deux substances actives a lieu par hydroxylation, transformation catalysée par le CYP2D6.

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 peut conduire à une augmentation de la concentration des deux principes actifs; allant jusqu'à un facteur 3 chez les patients présentant un phénotype de métabolisation extensive débrisoquine/spartéine, ces patients devenant des métaboliseurs lents. L'administration simultanée d'inhibiteurs des CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4 conduit probablement à une augmentation de la concentration de clomipramine et à une baisse de la concentration de N-desméthylclomipramine, ce qui implique que l'effet pharmacologique n'est pas forcément modifié:

- Les IMAO comme le moclobémide, qui sont eux aussi des inhibiteurs in vivo puissants du CYP2D6, ne doivent pas être administrés en même temps que la clomipramine (voir «Contre-indications»).
- Les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être associés à des antiarythmiques comme la quinidine et la propafénone qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6.
- Les SSRI comme la fluoxétine, la paroxétine ou la sertraline, qui sont des inhibiteurs du CYP2D6, ainsi que les SSRI comme la fluvoxamine, inhibiteur d'autres enzymes du CYP – entre autres CYP1A2 et CYP2C19 – peuvent également augmenter le taux plasmatique de clomipramine, conduisant aux effets indésirables correspondants. En cas d'administration concomitante de fluvoxamine, le niveau d'équilibre (steady state) a révélé un taux sérique de clomipramine environ 4 fois supérieur et un taux de N-desméthylclomipramine réduit de moitié environ (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

- Le traitement concomitant par des neuroleptiques, par ex. des phénothiazines, peut conduire à des taux plasmatiques accrus d'antidépresseurs tricycliques, à un abaissement du seuil épileptogène et à des crises convulsives. L'association de thioridazine peut provoquer des troubles graves du rythme cardiaque.
- La terbinafine orale, un puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une augmentation de l'exposition et une accumulation de la clomipramine et des métabolites N-déméthylés de celle-ci. Un ajustement de la dose peut donc s'avérer nécessaire en cas d'administration simultanée d'Anafranil et de terbinafine.
- L'association de cimétidine, un antagoniste des récepteurs histaminiques H2 (inhibiteur de plusieurs enzymes P450, entre autres CYP2D6 et CYP3A4), peut augmenter le taux plasmatique des antidépresseurs tricycliques; c'est pourquoi la posologie de l'antidépresseur doit être réduite.
- Aucune interaction n'a été identifiée entre Anafranil (25 mg par jour) et des contraceptifs oraux pris à long terme (15 ou 30 µg d'éthinylestradiol par jour). Selon les connaissances actuelles, les estrogènes ne provoquent aucune inhibition du CYP2D6, l'enzyme le plus important dans le processus d'élimination de la clomipramine; c'est pourquoi aucune interaction n'est attendue. Lors de la prise simultanée d'une dose élevée d'estrogène (50 µg par jour) et de l'antidépresseur tricyclique imipramine, une augmentation de la biodisponibilité de l'imipramine, un renforcement de l'effet thérapeutique, ainsi qu'une augmentation des effets indésirables ont été observés. La signification de ces observations n'est cependant pas éclaircie pour la clomipramine et une dose moins élevée d'estrogène. Lors de l'administration d'une dose élevée d'estrogène (50 µg par jour), il est recommandé de surveiller la réponse aux antidépresseurs tricycliques et, le cas échéant, d'adapter la posologie.
- Il est également possible que le méthylphénidate augmente la concentration des antidépresseurs tricycliques par l'inhibition de leur métabolisme; une réduction de la dose de l'antidépresseur tricyclique peut s'avérer nécessaire.
- L'administration concomitante du valproate et de la clomipramine peut inhiber le métabolisme du CYP2C et/ou l'enzyme UGT et ainsi augmenter le taux sérique de la clomipramine et de la desméthylclomipramine.
- L'administration concomitante d'Anafranil et de pamplemousse, de jus de pamplemousse ou de jus d'airelles peut modifier la concentration plasmatique de la clomipramine.
- Quelques antidépresseurs tricycliques peuvent renforcer l'action anticoagulante des dérivés coumariniques, par ex. la warfarine, probablement en inhibant le métabolisme du CYP2C9. On ne dispose d'aucun indice révélant une inhibition par la clomipramine du métabolisme des anticoagulants comme la warfarine. Toutefois, pour cette classe de médicaments, une surveillance étroite de la prothrombine plasmatique est recommandée. L'administration simultanée de substances qui induisent les enzymes du cytochrome P450, en particulier le CYP3A4, CYP2C19 et/ou CYP1A2, peut accélérer le métabolisme de la clomipramine et diminuer l'efficacité d'Anafranil.
- Les inducteurs du CYP3A4 et du CYP2C19 comme la rifampicine ou des anticonvulsivants (par ex. les barbituriques, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) peuvent diminuer la concentration plasmatique de la clomipramine.

- Les inducteurs du CYP1A2 (par ex. la nicotine/composants de la fumée de cigarette) diminuent la concentration plasmatique d'antidépresseurs tricycliques. Chez les fumeurs de cigarettes, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre atteignent la moitié de celle constatée chez les non-fumeurs (pas de modification de la concentration plasmatique de la N-desméthyl-clomipramine). La clomipramine est également un inhibiteur *in vitro* ( $K_i = 2,2 \mu\text{M}$ ) et *in vivo* de l'activité du CYP2D6 (oxydation spartéine), et peut donc entraîner une hausse des concentrations de substances administrées en même temps, qui sont dégradées principalement par le CYP2D6 chez les métaboliseurs rapides.
- L'administration concomitante d'une résine échangeuse d'ions telle que la cholestyramine ou le colestipol peut diminuer le taux plasmatique de la clomipramine. Il est recommandé d'espacer les prises de clomipramine et de résine, en administrant la clomipramine soit 2 heures avant, soit 4 à 6 heures après la prise de la résine échangeuse d'ions.
- L'administration concomitante d'Anafranil et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut diminuer la concentration plasmatique de la clomipramine.

### **Grossesse, allaitement**

#### *Grossesse*

Anafranil ne doit pas être utilisé par les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives.

Il existe des indices faisant clairement apparaître un risque pour le fœtus humain, mais le bénéfice thérapeutique pour la mère peut l'emporter. Des rapports isolés établissent une éventuelle corrélation entre l'utilisation des antidépresseurs tricycliques et des effets indésirables sur le fœtus (troubles du développement), c'est pourquoi il faut éviter d'utiliser Anafranil au cours de la grossesse et réserver son emploi aux cas d'indication majeure n'offrant pas d'alternative moins risquée.

Durant les premières heures ou les premiers jours de leur vie, certains nouveau-nés dont les mères avaient pris des antidépresseurs tricycliques jusqu'à l'accouchement, ont présenté des symptômes tels que troubles respiratoires, léthargie, colique, irritabilité accrue, hypotension, hypertension, tremblements ou spasmes et convulsions épileptiques.

Pour prévenir ces symptômes, il faut arrêter le traitement par Anafranil, pour autant que ce soit justifié, au moins sept semaines avant la date prévue pour l'accouchement.

#### *Allaitement*

En raison du passage de la substance active dans le lait maternel, il faut soit arrêter l'allaitement soit arrêter le traitement par paliers.

### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

On avisera les patients que sous Anafranil une vision trouble, une somnolence et d'autres symptômes nerveux centraux sont possibles (voir «Effets indésirables») et qu'ils ne doivent en conséquence ni conduire de véhicules, ni utiliser de machines, ni exécuter d'activités

nécessitant une attention soutenue. On rappellera en outre aux patients que ces effets peuvent être renforcés par l'alcool ou d'autres médicaments (voir «Interactions»).

### ***Effets indésirables***

La plupart des effets indésirables sont généralement passagers et disparaissent au cours du traitement ou en réduisant la posologie. Une corrélation avec les concentrations plasmatiques ou avec la dose administrée n'est pas toujours présente. Il est souvent difficile de faire la différence entre certains effets indésirables et les symptômes de la dépression, tels que fatigue, troubles du sommeil, agitation, anxiété, constipation et sécheresse de la bouche.

Le traitement par Anafranil doit être arrêté en cas d'effets secondaires neurologiques ou psychiques sévères.

#### *Patients âgés de 65 ans et plus*

Il n'existe aucune donnée provenant d'études cliniques. De manière générale, les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques, neurologiques, psychiques et cardiovasculaires. La métabolisation et l'élimination des médicaments étant modifiées avec l'âge, le risque existe de voir apparaître des concentrations plasmatiques trop élevées, même à des doses thérapeutiques.

#### *Fréquences*

«Très fréquents» ( $\geq 1/10$ ), «fréquents» ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), «occasionnels» ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), «rares» ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), «très rares» ( $< 1/10\ 000$ ) y compris les rapports spontanés après la commercialisation.

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

*Très rares:* leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, éosinophilie et purpura.

#### *Affections du système immunitaire*

*Très rares:* alvéolite allergique (pneumopathie) avec ou sans éosinophilie, réactions systémiques anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris hypotension.

#### *Affections endocriniennes*

*Très fréquents:* sécheresse de la bouche, sudation, troubles de la miction.

*Fréquents:* bouffées de chaleur, mydriase.

*Très rare:* SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique).

#### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

*Très fréquent:* prise de poids.

#### *Affections psychiatriques*

*Très fréquents:* somnolence, fatigue passagère, sentiments d'inquiétude et augmentation de l'appétit.

*Fréquents:* état confusionnel s'accompagnant de désorientation et d'hallucinations (particulièrement chez les patients âgés et les parkinsoniens), états anxieux, agitation, troubles du sommeil, manie, hypomanie, agressivité, troubles amnésiques, bâillements, modifications

du comportement, insomnie, cauchemars, aggravation de la dépression, troubles de la concentration.

*Occasionnels*: activation de symptômes psychotiques.

#### *Affections du système nerveux*

*Très fréquents*: vertiges, tremblements, céphalées, myoclonies.

*Fréquents*: délire, troubles de l'élocution, paresthésies, faiblesse musculaire, hypertonie musculaire.

*Occasionnels*: convulsions, ataxie.

*Très rares*: modifications de l'EEG, hyperpyrexie, symptômes extrapyramidaux (également dyskinésie tardive), fièvre médicamenteuse, syndrome neuroleptique malin.

#### *Affections oculaires*

*Très fréquents*: troubles de l'accommodation, vision trouble.

*Très rares*: glaucome.

#### *Affections de l'oreille et du labyrinthe*

*Fréquents*: acouphène.

#### *Affections cardiaques*

*Fréquents*: tachycardie sinusale, palpitations, modifications de l'ECG (par ex. altérations de T et ST) sans signification clinique chez les patients présentant un état cardiaque normal.

*Occasionnels*: arythmies, pression artérielle accrue.

*Très rares*: troubles de la conduction (par ex. élargissement du complexe QRS, allongement de l'intervalle QT, modification de l'intervalle PQ, bloc de branche), torsades de pointes lors d'hypokaliémie.

#### *Affections vasculaires*

*Fréquents*: hypotension orthostatique.

#### *Affections gastro-intestinales*

*Très fréquents*: constipation

*Fréquents*: nausées.

*Occasionnels*: vomissements, troubles gastro-intestinaux, diarrhées, anorexie, altérations du goût.

#### *Affections hépatobiliaires*

*Fréquents*: élévation des transaminases.

*Très rares*: hépatite avec ou sans ictère.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

*Fréquents*: réactions cutanées allergiques (exanthème, urticaire), photosensibilité, prurit.

*Très rares*: chute de cheveux.

### *Affections du rein et des voies urinaires*

*Très rares:* rétention hydrique.

### *Affections des organes de reproduction et du sein*

*Fréquents:* altérations de la libido et de la puissance sexuelle.

*Occasionnels:* galactorrhée, hypertrophie mammaire.

### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Les symptômes suivants se manifestent occasionnellement après interruption brutale du traitement ou réduction posologique: nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, insomnie, céphalées, nervosité et anxiété (voir «Mises en garde et précautions»).

### *Effets indésirables identifiés après la mise sur le marché*

Les effets indésirables suivants ont été identifiés à l'aide de rapports spontanés après la commercialisation. La taille de la population exposée étant inconnue dans ces rapports, il est impossible de déterminer avec fiabilité leur fréquence.

*Affections du système nerveux:* syndrome sérotoninergique, symptômes extrapyramidaux (y compris akathisie et dyskinésie tardive).

*Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif:* rhabdomyolyse (comme complication d'un syndrome malin des neuroleptiques).

*Affections des organes de reproduction et du sein:* absence d'éjaculation, éjaculation retardée

*Investigations:* augmentation de la prolactinémie.

### *Effet de classe*

Des études épidémiologiques, réalisées essentiellement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez des patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des antidépresseurs tricycliques (ATC). Le mécanisme à l'origine de ce risque est inconnu.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)

## **Surdosage**

### *Signes et symptômes*

Les premiers signes et symptômes d'intoxication par Anafranil sont comparables à ceux observés avec les autres antidépresseurs tricycliques. Les complications majeures sont les troubles cardiaques et neurologiques. Chez l'enfant, toute ingestion accidentelle du médicament, quelle que soit la dose, doit être considérée comme grave et potentiellement fatale.

Les symptômes se manifestent en général dans les 4 h suivant l'ingestion et culminent à 24 h. En raison de l'absorption retardée (effet anticholinergique), de la longue demi-vie et du cycle entéro-hépatique du médicament, le patient ne sera hors de danger qu'après 4 à 6 jours.

En lien avec des surdosages de comprimés à libération prolongée d'Anafranil, de rares cas de pharmacobézoards (accumulations de substances non digérées ou non digestibles) de différents niveaux de gravité, y compris des cas à l'issue fatale, ont été signalés. Le pharmacobézoard peut être radio-opaque, ce qui permet une confirmation radiologique (radiographie ou tomographie), mais pas une exclusion de ce diagnostic. La formation d'un pharmacobézoard peut provoquer la libération et l'absorption lentes mais continues de clomipramine, ce qui peut entraîner des complications de surdosage, y compris la mort quelques heures après l'absorption du médicament et un traitement initial par vidange gastrique et charbon actif. Une vidange gastrique pouvant être inefficace et même augmenter le taux systémique du médicament, le retrait physique du pharmacobézoard par une intervention endoscopique ou chirurgicale doit être envisagé chez certains patients. Étant donné que ces cas sont très rares, on ne dispose que de données cliniques insuffisantes pour déterminer quel est le traitement optimal, dans le cadre duquel la taille et la localisation du pharmacobézoard, les symptômes et l'état du patient ainsi que le taux de médicament doivent être pris en compte.

*Système nerveux central:* somnolence, stupeur, coma, ataxie, nervosité, agitation, hyperreflexie, rigidité musculaire, mouvements athétoïdes ou choréo-athétoïques, convulsions. En outre, des symptômes probablement en relation avec le syndrome sérotoninergique tels qu'hyperpyrexie, myoclonies, délire et coma ont été observés.

*Système cardiovasculaire:* hypotension, tachycardie, arythmie, allongement de l'intervalle QTc, troubles de la conduction, choc, insuffisance cardiaque; très rarement arrêt cardiaque.

Dépression respiratoire, cyanose, vomissements, fièvre, mydriase, sudation ainsi qu'oligurie ou anurie peuvent également être observés.

### *Traitement*

Il n'existe pas d'antidote spécifique. La prise en charge consiste essentiellement en un traitement symptomatique et des mesures de soutien.

En cas d'intoxication suspectée par Anafranil, il faut dans tous les cas hospitaliser le patient, surtout s'il s'agit d'un enfant, et le surveiller étroitement pendant 72 h au moins.

Lors d'une intoxication avec des doses élevées d'antidépresseurs tricycliques, une décontamination primaire au charbon actif ou une vidange gastrique sont indiquées en l'espace des premières heures après la prise de préparations non retardées. Dans le cas des préparations retard, ces mesures ne doivent être prises qu'après une évaluation clinique et diagnostique concernant la présence éventuelle d'un pharmacobézoard, car si un bézoard est présent, un surdosage pourrait être aggravé par l'utilisation de charbon actif et d'une vidange gastrique.

En raison du potentiel convulsif élevé, le charbon actif est préférable au lavage gastrique. Lors d'intoxications sévères ou d'une altération des réflexes protecteurs, le patient sera intubé au préalable. La méthode de décontamination de premier choix pour les préparations retard est la vidange gastrique orthograde au moyen d'une solution de polyéthylène glycol équilibrée en électrolytes (par ex. la solution de Fordtran).

Pour accélérer l'élimination (décontamination secondaire), des administrations répétées par voie orale de charbon actif peuvent éventuellement être efficaces en cas de surdosage de certains antidépresseurs tricycliques. L'hémodialyse est inefficace lorsqu'elle est utilisée à des fins de décontamination secondaire.

En cas d'hypertension artérielle et/ou d'arythmies ventriculaires avec augmentation de l'espace du complexe QRS dans l'ECG (> 100 msec), un traitement au bicarbonate de sodium (1 mmol/kg) sous forme de bolus ou de perfusion brève (5 min.) est indiqué. Ce traitement peut être répété jusqu'à ce que la pression artérielle augmente et que les modifications de l'ECG s'améliorent, mais au maximum jusqu'à un pH artériel de 7,55. L'administration supplémentaire de lidocaïne par voie intraveineuse peut éventuellement être indiquée. En cas de bradyarythmies, il convient de poser un pacemaker provisoire. Lors de tachycardie ventriculaire polymorphe du type torsades de pointe: administration de 0,5 à 1,5 g de sulfate de magnésium par voie intraveineuse sous forme d'injection unique.

Lors de crises convulsives: traitement par une benzodiazépine i.v.

Lors de coma et/ou d'insuffisance respiratoire: intubation et respiration artificielle.

L'hyperventilation pour augmenter le pH artériel n'est indiquée que si du bicarbonate n'est pas administré en même temps (risque d'alcalose massive).

L'administration de pyridostigmine ou de physostigmine pour le traitement de symptômes anticholinergiques périphériques et centraux est contre-indiquée en raison des effets cardiaques.

## **Propriétés/Effets**

Code ATC

N06AA04

### *Mécanisme d'action*

On suppose que l'effet thérapeutique d'Anafranil repose sur sa faculté d'inhiber la recapture neuronale de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT) au niveau de la fente synaptique, l'inhibition de la recapture de la 5-HT étant toutefois la composante dominante de son activité. Anafranil possède des propriétés alpha-1-adrénolytiques, anticholinergiques, antihistaminiques et antisérotoninergiques (bloc des récepteurs 5-HT-2).

### *Pharmacodynamique*

Anafranil agit sur l'ensemble du syndrome dépressif, en particulier sur l'inhibition psychomotrice, la dysthymie et l'anxiété. Son effet se manifeste en général après 2 à 3 semaines de traitement.

En plus de son effet antidépresseur, Anafranil déploie également un effet spécifique en cas de troubles obsessionnels compulsifs.

En cas de douleurs chroniques, qu'elles soient d'origine somatique ou non, Anafranil agit probablement par la facilitation de la transmission neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline.

### *Efficacité clinique*

Aucune information.

## **Pharmacocinétique**

### *Absorption*

La clomipramine est complètement absorbée après administration orale. La pharmacocinétique de la clomipramine est dose-dépendante aux doses comprises entre 25 et 150 mg.

La biodisponibilité systémique de la clomipramine (CP) inchangée se trouve réduite d'env. 50% du fait de la métabolisation en N-desméthylclomipramine (DMC, un métabolite actif), lors du premier passage hépatique.

La prise de nourriture n'influence pas de manière notable la biodisponibilité de la clomipramine. Le début de l'absorption peut être toutefois légèrement retardé et en conséquence le laps de temps s'écoulant jusqu'à l'absorption maximale peut s'allonger. Les comprimés pelliculés et les comprimés à libération prolongée sont bioéquivalents du point de vue de la quantité absorbée.

La dose quotidienne de 75 mg, administrée sous forme d'un comprimé pelliculé à 25 mg 3 x/j ou d'un comprimé à libération prolongée à 75 mg 1 x/j, produit un niveau d'équilibre plasmatique s'échelonnant entre 20 et 175 ng/ml.

Le niveau d'équilibre plasmatique du métabolite actif desméthylclomipramine est similaire. Cependant, la concentration des métabolites est supérieure de 40 à 85% à celle de la clomipramine lorsque la dose quotidienne d'Anafranil est de 75 mg.

#### *Distribution*

La clomipramine est liée aux protéines à raison de 97,6%. Le volume de distribution apparent est d'environ 12 à 17 l/kg de poids corporel. Dans le liquide céphalo-rachidien, la concentration équivaut à environ 2% de la concentration plasmatique. La clomipramine passe dans le lait maternel dans des concentrations comparables à celles obtenues dans le plasma et traverse la barrière placentaire.

#### *Métabolisme*

La principale voie métabolique de la clomipramine est la déméthylation en N-desméthylclomipramine, un métabolite actif, qui peut être formé par plusieurs enzymes P450, essentiellement CYP3A4, CYP2C19 et CYP1A2. De plus, la clomipramine et la N-desméthylclomipramine sont hydroxylées en 8-hydroxy-clomipramine et 8-hydroxy-N-desméthylclomipramine, substances pour lesquelles on ne dispose que de peu d'informations sur l'activité *in vivo*. La clomipramine est aussi hydroxylée en position 2 et la N-desméthylclomipramine peut encore être déméthylée en di-desméthylclomipramine. Les métabolites 2- et 8-hydroxy sont essentiellement éliminés sous forme de glucuronides dans l'urine.

Le CYP2D6 catalyse l'élimination des composants actifs clomipramine et N-desméthylclomipramine par la formation de 2- et de 8-hydroxy-clomipramine. Comme pour la débrisoquine, l'hydroxylation de la clomipramine et de la desméthylclomipramine est influencée génétiquement. Chez les métaboliseurs lents de la débrisoquine peuvent ainsi apparaître des concentrations élevées de desméthylclomipramine; la concentration de clomipramine est quant à elle moins influencée par ce phénomène.

#### *Élimination*

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 21 h (entre 12 et 36 h) pour la clomipramine et de 36 h pour la desméthylclomipramine.

Deux tiers environ d'une dose unitaire de clomipramine sont excrétés dans les urines sous forme de conjugués hydrosolubles et approximativement un tiers dans les fèces. La quantité de clomipramine inchangée et de desméthylclomipramine excrétée par voie urinaire s'élève respectivement à environ 2% et 0,5% de la dose administrée.

#### *Cinétique pour certains groupes de patients*

Patients âgés: la clairance métabolique étant diminuée chez les sujets âgés, ceux-ci présentent, indépendamment de la dose administrée, des concentrations plasmatiques de clomipramine plus élevées que les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique: la clomipramine est métabolisée par les enzymes CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 et CYP1A2.

### **Données précliniques**

#### *Toxicité chronique*

Lors d'études sur la toxicité chronique, une aspermatogenèse, une calcification et une atrophie des testicules, des modifications hépatiques (formation de vacuoles et infiltration de graisse, inflammation, hypertrophie), des dépôts de phospholipides dans les poumons et des modifications artériosclérotiques dans les poumons et les testicules ont été observés.

#### *Mutagénicité*

La clomipramine n'a été contrôlée qu'insuffisamment du point de vue d'éventuels effets mutagènes. À côté de résultats *in vitro* négatifs, la clomipramine a montré un effet mutagène lors d'essais sur la drosophile. La signification de ces résultats pour l'utilisation clinique n'est pas encore connue.

#### *Carcinogénicité*

Une étude à long terme sur deux ans chez des rats n'a pas montré d'indice d'un effet carcinogène de la clomipramine.

#### *Toxicité sur la reproduction*

Il n'a pas été constaté d'effets négatifs sur les performances reproductrices, y compris la fertilité masculine et féminine, chez le rat à des doses orales jusqu'à 24 mg/kg.

Dans les études d'expérimentation animale portant sur le développement embryo-fœtal, il n'a pas été observé d'effets tératogènes. Chez la souris et le rat, une embryotoxicité a été indiquée (augmentation de l'embryolétalité).

Lors d'une administration prénatale ou en période d'allaitement, la clomipramine peut provoquer des troubles du comportement chez la descendance.

### **Remarques particulières**

#### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

#### *Remarques particulières concernant le stockage*

Comprimé pelliculés et comprimés à libération prolongée: conserver à l'abri de l'humidité et ne pas conserver au-dessus de 25 °C.

Conserver hors de portée des enfants.

***Numéro d'autorisation***

32 934, 44 815 (Swissmedic)

***Présentation***

Anafranil 10 mg: comprimés pelliculés à 10 mg: 30 et 200. [B]

Anafranil 25 mg: comprimés pelliculés à 25 mg: 30 et 200. [B]

Anafranil SR 75 mg comprimés à libération prolongée: comprimés retard à 75 mg: 20 et 100. [B]

***Titulaire de l'autorisation***

Farmaceutica Teofarma Suisse SA, 6900 Lugano

***Mise à jour de l'information***

Mai 2024