

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNÉES 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 le dosage adapté en fonction de la dose journalière prescrite.

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. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

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.

Enfant et adolescent :

Des données limitées existent, issues d'essais cliniques à court terme chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent.

La dose initiale de 25 mg par jour sera augmentée progressivement si besoin en fonction de la tolérance. La posologie maximale 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 récurrences et ses complications (agoraphobie) dans le cadre du "Trouble panique" (DSM III R).

Le traitement sera d'installation progressive, les posologies utiles variant de 20 à 150 mg selon les cas.

Une recrudescence passagère des troubles peut s'observer en début de traitement. Celui-ci sera prolongé plusieurs semaines après la disparition des troubles et diminué progressivement.

DOULEURS NEUROPATHIQUES DE L'ADULTE

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 à risque

Sujet âgé :

La capacité à métaboliser et éliminer les médicaments peut être réduite, ce qui entraîne un risque d'augmentation des taux plasmatiques aux doses thérapeutiques. Le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée (voir rubrique 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).

Insuffisants hépatiques et rénaux :

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 clomipramine ou à l'un des excipients.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- Association aux IMAO non sélectifs (iproniazide, nialiamide) et au sultopride (neuroleptique benzamide) voir rubrique 4.5.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

En cas d'hypokaliémie, celle-ci doit être corrigée avant de débiter le traitement.

Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative.

L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels ANAFRANIL est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.

En raison de la présence d'huile de ricin, risque de sensibilisation.

Précautions particulières d'emploi

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

En cas de virage maniaque franc, le traitement par la clomipramine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.

Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épiléptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

La clomipramine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
 - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation,
 - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
 - une éventuelle hypertrophie prostatique,
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits. Il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial.
- dans les insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage (voir rubrique 5.2).

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

*** Syndrome sérotoninergique**

Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- psychique (agitation, confusion, hypomanie),
- végétatif (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, sueurs, éventuellement coma, hyperthermie),
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- digestif (diarrhée).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Associations contre-indiquées

+ IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*

Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur sérotoninergique, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur sérotoninergique et le début du traitement par l'IMAO.

+ Sultopride : (neuroleptique benzamide)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la clomipramine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Clonidine, guanfacine

Décrit pour désipramine et imipramine : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine ou de la guanfacine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).

+ IMAO sélectif A (moclobémide, toloxatone)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

+ Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine pour action systémique par voie parentérale) :

Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique).

+ Linézolide

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidépresseurs 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.

+ Thioridazine (neuroleptique phénothiazinique) :

Risque d'augmentation des effets indésirables des imipraminiques, par diminution de leur métabolisme hépatique par la thioridazine :

Surveillance clinique : si besoin, adaptation de la posologie de la clomipramine pendant le traitement

par thioridazine.

+ Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline pour action hémostatique locale par injections sous-cutanée et gingivale) :

Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline dans la fibre sympathique).

Limiter l'apport, par exemple, moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en une heure chez l'adulte.

+ Antiépileptiques

Risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur).

+ Carbamazépine : en plus, diminution des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur (augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiépileptique).

Pour tous : surveillance clinique et adaptation de la posologie éventuellement.

Acide valproïque, valpromide : surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antidépresseur.

+ Bupropion

Risque d'augmentation des effets indésirables de la clomipramine, par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la clomipramine pendant le traitement par bupropion.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs centraux (sauf clonidine et guanfacine) :

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effets additifs). (Clonidine et guanfacine : voir associations déconseillées).

+ Atropine et autres substances atropiniques : (antihistaminiques H1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques). Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

+ Autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques ; antidépresseurs sédatifs (amitryptiline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ De plus pour le baclofène :

Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

+ Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : (bisoprolol, carvedilol, métoprolol).

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

A ce jour, les données semblent exclure un risque malformatif particulier de la clomipramine.

Chez les nouveau-nés, de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits :

- troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ;
- troubles respiratoires (polypnées, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;
- troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale).

Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.

Compte tenu de ces données, l'utilisation de clomipramine est possible quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible ; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

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

Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

4.8 Effets indésirables

Il peut être difficile de distinguer certains effets indésirables de certains symptômes de la dépression comme l'asthénie, les troubles du sommeil, l'agitation, l'anxiété, la constipation et la sécheresse de la bouche, l'apparition d'épisodes maniaques ou hypomaniaques.

Estimation de la fréquence : très fréquent : $\geq 10\%$; fréquent : $\geq 1\% - < 10\%$; peu fréquent : $\geq 0,1\% - < 1\%$; rare : $\geq 0,01\% - 0,1\%$; très rare : $< 0,01\%$.

Manifestations générales

Très fréquent : asthénie souvent associée à d'autres effets indésirables de la clomipramine.

Très rare : fièvre parfois dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique ou malin.

Effets psychiatriques

Très fréquent : somnolence.

Fréquent : confusion, agitation (parfois dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique ou malin), délires, troubles de la mémoire, insomnie.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par ANAFRANIL ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

Des cas d'agressivité ont été rapportés de manière occasionnelle.

Effets neurologiques et musculaires

Très fréquents : vertiges, tremblements, myoclonie.

Fréquent : céphalée, paresthésies.

Peu fréquent : convulsions (dont le risque d'apparition augmente avec la posologie et notamment au-dessus de 250 mg par jour), ataxie.

Très rare : modification infraclinique des fréquences encéphalographiques.

Des cas de dysarthrie et de syncopes ont été rapportés.

Des hypertonies et hypotonies musculaires, parfois dans le cadre de syndrome sérotoninergique ou malin, ont été rapportées.

Des akathisies ont été rapportées.

Effets anticholinergiques

Très fréquent : sécheresse de la bouche, constipation, vision floue, trouble de l'accommodation, trouble de la miction.

Fréquent : bouffées de chaleur, sueur, mydriase.

Très rare : glaucome, rétention urinaire.

Troubles cardio-vasculaires

Très fréquents : hypotension orthostatique.

Fréquents : tachycardie, palpitation (voir rubrique 4.4).

Très rare : troubles de la conduction ou du rythme.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : nausées.

Fréquent : vomissements, douleurs abdominales, anorexie.

Effets hépatiques

Fréquent : élévation asymptomatique des enzymes hépatiques.

Très rare : hépatites cholestatiques ou cytolytiques.

Effets cutanés

Fréquent : réactions cutanées incluant urticaire, éruption maculo-papuleuse, vascularite et prurit.

Rare : réaction de photosensibilité pouvant entraîner une pigmentation cutanée.

Très rare : alopécie.

Des réactions au point d'injection ont été rapportées avec ANAFRANIL injectable.

Troubles endocriniens

Très fréquent : prise de poids, trouble de la libido, impuissance.

Rare : galactorrhée, hypertrophie mammaire.

Très rare : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique, œdèmes périphériques.

Manifestations pulmonaires

Très rare : pneumopathie infiltrante.

Réaction d'hypersensibilité

Très rare : réaction anaphylactique ou anaphylactoïde.

Effets hématologiques

Très rare : leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie et purpura thrombocytopénique, éosinophilie.

Organes des sens

Fréquent : altération du goût, acouphènes.

Autres :

- Réaction de sevrage avec les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales, insomnie, céphalées, nervosité, anxiété, surviennent fréquemment à l'arrêt brutal du traitement ou lors d'une réduction de posologie.
- Syndrome sérotoninergique, exceptionnellement en monothérapie, le plus souvent décrit en cas d'interaction médicamenteuse ou de surdosage (voir rubriques 4.5 et 4.9).

Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie.

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.

Symptômes

Ils apparaissent généralement dans les 4 heures après l'ingestion pour atteindre une sévérité maximale après 24h. En raison de l'absorption retardée du médicament (due à un effet anticholinergique), de sa longue demi-vie et d'un cycle entéro-hépatique, le patient peut être en danger pendant 4 à 6 jours.

Les symptômes suivants sont possibles :

- Système nerveux central : somnolence, stupeur, coma, ataxie, agitation, hyperréflexie, rigidité musculaire et mouvements choréo-athétosiques, convulsions. Des symptômes en rapport avec un syndrome sérotoninergique (hyperpyrexie, myoclonies, délire et coma) peuvent également être observés.
- Système cardio-vasculaire : 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 72h.

Si le patient est conscient, pratiquer un lavage gastrique ou induire des vomissements dès que possible. Si le patient est inconscient, assurer la liberté des voies aériennes grâce à une sonde endotrachéale avant de commencer le lavage, et ne pas provoquer de vomissements. Ces mesures sont recommandées dans les 12 heures voire plus suivant le surdosage, car l'effet anticholinergique peut retarder la vidange gastrique. L'administration de charbon activé peut aider à réduire l'absorption.

Le traitement symptomatique fait appel à des soins médicaux intensifs, comportant une surveillance continue de la fonction cardiaque, des gaz du sang et des électrolytes, et si nécessaire des mesures d'urgence comme un traitement anticonvulsivant, une réanimation respiratoire ou cardiaque. L'administration de physostigmine est déconseillée, car elle peut provoquer une bradycardie sévère, une asystolie et des convulsions.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale sont inefficaces en raison des faibles concentrations plasmatiques de clomipramine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

INHIBITEURS NON SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA MONOAMINE, Code ATC : NO6AA04.

Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée.

L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.

Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables.

Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques tels que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces.

La clomipramine a prouvé son efficacité dans le traitement de formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs au cours d'études cliniques comparatives, randomisées et conduites en double aveugle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Le volume de distribution est élevé, en moyenne de 12 l/kg. La clairance totale plasmatique de la clomipramine, calculée après administration intraveineuse, est de 0,73 l/min.

La clomipramine passe la barrière hémato-encéphalique.

La concentration de clomipramine dans le lait maternel est égale ou supérieure à celle du sang.

Liaison aux protéines plasmatiques :

La liaison aux protéines est importante : 98 %.

Demi-vie d'élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de la clomipramine est d'environ 21 heures.

Métabolisme

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques : captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense, ce qui explique :

- la forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min)
- la quasi-absence de composés actifs retrouvés au niveau urinaire.

Le métabolite principal de la clomipramine est la desméthylclomipramine, composé actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère (entre 25 et 50 heures). L'inactivation de la clomipramine ou de la desméthylclomipramine se fait par oxydation puis par conjugaison avec l'acide glucuronique, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines ou la bile.

Élimination

Deux tiers des conjugués hydrosolubles sont excrétés dans l'urine et environ un tiers dans les fèces. Seulement 1 % environ de la dose est excrété inchangé. Également 1 % de la dose est excrété sous forme de desméthylclomipramine.

Relation concentration-activité

Pour la clomipramine, la fourchette thérapeutique communément retenue se situe entre 40 et 80 ng/ml, 250 à 500 ng/ml pour la somme clomipramine/desméthylclomipramine. En pratique courante, le dosage plasmatique de la clomipramine n'est pas nécessaire pour assurer le suivi thérapeutique. Toutefois, on distingue 2 groupes de malades pour lesquels le monitoring des concentrations plasmatiques peut être souhaitable :

- les patients à risque : sujet âgé, pathologie cardiaque, hépatique, rénale, enfant (voir rubrique 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

Le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.

Insuffisants hépatiques et rénaux

Il convient de diminuer la posologie de la clomipramine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

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

DEFIANTE FARMACEUTICA LTA

Rua Dos Ferreiros, 260

Funchal, 260

PORTUGAL

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE III
ETIQUETAGE

DENOMINATION

ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable

COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

FORME PHARMACEUTIQUE

LISTE DES EXCIPIENTS AYANT UN EFFET NOTOIRE

Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Avaler le ou les comprimés avec un verre d'eau.

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

MISES EN GARDE SPECIALES

Lire attentivement la notice intérieure.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

MÉDICAMENT AUTORISE N°

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.