

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrANAFRANIL^{MD}
(chlorhydrate de clomipramine)

Comprimés à 10 mg, 25 mg et 50 mg

Antidépresseur/Anti-obsessionnel

AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road, Unit#1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7

Date de préparation :
Le 15 octobre 2018

N° de contrôle : 213436, 214477

Monographie de produit

PrANAFRANIL®
(chlorhydrate de clomipramine)
Comprimés à 10 mg, 25 mg et 50 mg

Classe thérapeutique
Antidépresseur
Anti-obsessionnel

Actions et pharmacologie clinique

ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) est un agent tricyclique doté à la fois de propriétés antidépessives et anti-obsessionnelles. À l'instar des autres antidépresseurs tricycliques, la clomipramine inhibe le captage de la norépinéphrine et de la sérotonine aux terminaisons nerveuses centrales, possiblement par blocage de la pompe membraneuse des neurones. La clomipramine augmente ainsi la concentration des transmetteurs monoaminergiques aux sites récepteurs. On pense que la clomipramine a un effet sur la dépression et sur le comportement obsessionnel-compulsif en vertu de son action sur la neurotransmission sérotoninergique. Le mécanisme neurochimique précis de la clomipramine n'est pas connu, mais on croit que l'action inhibitrice du médicament sur le captage de la sérotonine joue un rôle important. La clomipramine semble avoir un léger effet sédatif qui pourrait contribuer au soulagement de l'anxiété qui accompagne souvent la dépression.

Comme les autres composés tricycliques, ANAFRANIL est doté de propriétés anticholinergiques qui sont responsables de certains effets secondaires. En outre, il exerce une faible action antihistaminique et antisérotoninique, abaisse le seuil convulsif, augmente l'effet de la norépinéphrine et d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central, exerce un effet semblable à celui de la quinidine sur le cœur, et peut altérer la conduction cardiaque.

L'action d'ANAFRANIL sur l'électroencéphalogramme de l'humain se manifeste par une désynchronisation. La clomipramine entraîne une augmentation constante de la fréquence d'alternance au stade I du sommeil; elle produit également une réduction marquée ou la suppression du sommeil paradoxal (phase de mouvements oculaires rapides). On constate un rétablissement partiel du sommeil en l'espace de 3 à 4 semaines et un effet rebond d'une durée semblable après le retrait du médicament. Chez des volontaires humains non déprimés, les antidépresseurs tricycliques tendent à produire un effet sédatif accompagné de symptômes atropiniques et peuvent rendre la concentration et la pensée difficiles.

Chez l'humain, l'absorption d'ANAFRANIL administré par voie orale est rapide et complète. Les concentrations plasmatiques maximales sont habituellement atteintes deux heures après la prise, mais elles varient beaucoup d'un patient à l'autre. La demi-vie plasmatique d'une seule dose orale est d'environ 21 heures. Après administration par voie orale de 75 mg par jour, pendant 28 jours, à des patients, les concentrations plasmatiques de clomipramine variaient entre 17 à 70 ng/ml (moyenne de 35,7 ng/ml). La concentration du métabolite actif, la desméthylclomipramine, était environ deux fois plus élevée.

La liaison d'ANAFRANIL aux protéines sériques est très élevée - 96 à 97 % - et, pour ainsi dire, indépendante de la concentration lorsque le médicament est administré aux doses thérapeutiques. La clomipramine a un volume de distribution d'environ 12 l/kg.

La clomipramine est fortement métabolisée dans l'organisme : l'hydroxylation, la déméthylation et la N-oxydation sont les voies métaboliques principales sur le plan quantitatif.

Vu que le taux de la clairance plasmatique de la clomipramine est plus faible, les doses d'ANAFRANIL administrées aux personnes âgées doivent être inférieures à celles qui sont administrées aux personnes plus jeunes.

Comme on peut s'y attendre, les métabolites d'ANAFRANIL ressemblent beaucoup à ceux de l'imipramine et tous retiennent la structure de la benzoazépine. Les deux tiers de la dose d'ANAFRANIL sont excrétés sous forme de conjugués hydrosolubles dans l'urine, tandis que l'autre tiers est excrété dans les fèces. Après administration, à 2 sujets, d'une dose de 25 mg de clomipramine marquée, la proportion de clomipramine et de desméthylclomipramine dans l'urine était d'environ 2 et 0,5 % de la radioactivité totale, respectivement.

Indications et usage clinique

ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) est indiqué dans le traitement de la dépression. ANAFRANIL semble également doté d'un léger effet sédatif qui peut être utile dans le soulagement de l'anxiété qui accompagne souvent la dépression.

ANAFRANIL est indiqué dans le traitement des obsessions et compulsions chez les patients qui souffrent de troubles obsessionnels-compulsifs (TOC). Ces obsessions et compulsions doivent provoquer une détresse intense, occuper une grande partie du temps ou nuire à la vie professionnelle ou sociale.

L'efficacité du traitement prolongé par ANAFRANIL (pendant plus de 10 semaines, par ex.) n'a pas été systématiquement évaluée dans les études contrôlées par placebo. Le médecin qui envisage de prescrire ANAFRANIL pendant une longue période devra réévaluer périodiquement l'utilité du médicament pour le patient.

Contre-indications

ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité avérée ou possible au médicament ou à ses excipients, ou aux antidépresseurs tricycliques du groupe des dibenzazépines.

ANAFRANIL ne doit pas être administré conjointement avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), ni dans les quatorze jours précédant ou suivant l'administration d'un IMAO (**voir Interactions médicamenteuses**). L'administration concomitante d'ANAFRANIL et d'un antidépresseur IMAO-A sélectif et réversible, comme le moclobémide, est aussi contre-indiquée. Chez les patients recevant une telle association, on a signalé des crises hypertensives, de l'hyperactivité, de l'hyperthermie, de la spasticité, des convulsions graves ou coma et des décès.

ANAFRANIL est contre-indiqué durant la phase aiguë de rétablissement après un infarctus du myocarde et en présence d'une insuffisance cardiaque congestive aiguë.

ANAFRANIL est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique ou rénale et ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents de dyscrasie.

ANAFRANIL est contre-indiqué en présence de glaucome, car les effets atropiniques du médicament peuvent aggraver cette affection.

Mises en garde

Crises convulsives

Comme les antidépresseurs tricycliques sont connus pour abaisser le seuil convulsif, on doit faire preuve d'une extrême prudence quand on administre ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) à des patients ayant des antécédents de troubles convulsifs et en présence d'autres facteurs prédisposants, p. ex. : lésions cérébrales d'origines diverses, prise concomitante d'un neuroleptique, alcoolisme ou sevrage alcoolique et prise concomitante d'un autre médicament abaissant le seuil convulsif. La survenue de crises convulsives semblant liée à la dose, il ne faut pas dépasser la dose quotidienne totale recommandée (**voir Posologie et administration**).

Le traitement concomitant par électrochocs et par ANAFRANIL pouvant être dangereux, on ne doit y recourir qu'en cas de nécessité absolue. Le médecin doit informer le patient des risques de prendre ANAFRANIL s'il se livre à des activités durant lesquelles il pourrait soudainement s'évanouir, ce qui pourrait entraîner des blessures graves, pour lui-même ou pour d'autres, p. ex., l'utilisation d'une machine complexe, la conduite d'une automobile, la natation ou l'alpinisme.

Appareil cardiovasculaire

On a signalé que les antidépresseurs tricycliques, particulièrement à fortes doses, produisaient une tachycardie sinusale, des altérations du temps de conduction et des arythmies. Quelques décès imprévus ont été signalés chez des patients qui présentaient des troubles cardiovasculaires. Des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux ont aussi été associés à la prise de médicaments de cette classe. On doit donc faire preuve d'une extrême prudence quand on administre ANAFRANIL à des patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires, en particulier d'insuffisance cardiovasculaire, de troubles de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire du 1er au III^e degré, par ex.) ou d'autres arythmies, de même qu'à des patients présentant une labilité circulatoire ou à des personnes âgées. L'action hypotensive d'ANAFRANIL peut en outre être préjudiciable à ces patients. Dans ces cas, la dose initiale doit être faible et être augmentée de façon progressive et seulement en fonction des besoins et de la tolérance des patients; on doit exercer une surveillance étroite, quelle que soit la dose administrée. Chez ces patients et chez les personnes âgées, une surveillance de la fonction cardiaque et de l'ECG est indiquée.

Il peut y avoir un risque d'allongement de l'intervalle QTc lorsque les doses ou les concentrations plasmatiques de clomipramine dépassent le seuil thérapeutique, comme cela peut se produire lorsque des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) sont administrés en concomitance (**voir Précautions**). Il a été établi que l'hypokaliémie est un facteur de risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointe. Par conséquent, on doit traiter l'hypokaliémie avant d'instaurer le traitement par ANAFRANIL et utiliser ANAFRANIL avec prudence lorsqu'il est associé à des ISRS ou des diurétiques (**voir Précautions**).

Maladies concomitantes

La prudence s'impose quand on prescrit ANAFRANIL à des patients présentant une hyperthyroïdie ou recevant un médicament thyroïdien. Dans de rares cas, des arythmies cardiaques passagères sont survenues chez des patients recevant de façon concomitante d'autres antidépresseurs tricycliques et un médicament thyroïdien.

En raison de ses propriétés anticholinergiques, la clomipramine doit être administrée avec prudence quand la pression intraoculaire est élevée et en présence d'un glaucome à angle étroit ou de rétention urinaire, en particulier chez les patients atteints d'une hypertrophie de la prostate.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, surtout chez les personnes âgées et les patients hospitalisés. Il faut par conséquent prendre les mesures nécessaires en cas de constipation.

La prudence s'impose quand on administre ANAFRANIL à des patients présentant des tumeurs médullosurrénales (phéochromocytome et neuroblastome, par ex.), car il peut causer une crise hypertensive chez ces patients.

ANAFRANIL doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Usage durant la grossesse

L'innocuité d'ANAFRANIL chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Le médicament ne doit donc pas être administré aux femmes enceintes ou susceptibles de concevoir, sauf si, de l'avis du médecin, les avantages prévus pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus. Des symptômes de sevrage, dont tremblements, dyspnée, léthargie, colique, irritabilité, hypotonie/hypertonie, convulsions et dépression respiratoire, ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère avait reçu un antidépresseur tricyclique au cours des trois derniers mois de la grossesse. Pour prévenir ces symptômes, il faut, si possible, cesser graduellement d'administrer ANAFRANIL au moins 7 semaines avant la date présumée de l'accouchement.

Usage durant l'allaitement

Comme la clomipramine passe dans le lait maternel, le retrait graduel d'ANAFRANIL ou le sevrage de l'enfant s'impose.

Précautions

Suicide

Les tentatives de suicide sont inhérentes à la dépression, que l'on soit ou non en présence d'un trouble obsessionnel-compulsif. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) et l'hospitalisation ou un traitement concomitant par électrochocs peuvent être nécessaires. Pour réduire le risque de surdosage intentionnel chez les patients déprimés, on doit prescrire la plus petite quantité possible d'ANAFRANIL permettant de soulager les symptômes de manière adéquate.

Psychose, manie, hypomanie et autres troubles neuropsychiatriques

Les antidépresseurs tricycliques peuvent réveiller une schizophrénie latente ou aggraver les manifestations de la psychose chez les schizophrènes. Chez les patients ayant des tendances maniaco-dépressives, des épisodes hypomaniaques ou maniaques peuvent survenir. Chez les patients hyperactifs ou agités, la stimulation peut être excessive. Une réduction de la dose d'ANAFRANIL ou l'arrêt du traitement doit être envisagé dans ces situations.

Chez les sujets prédisposés et chez les personnes âgées, les antidépresseurs tricycliques peuvent, surtout la nuit, provoquer des psychoses délirantes qui disparaissent en quelques jours après la cessation du traitement.

Puisqu'ANAFRANIL peut avoir un effet sédatif, particulièrement au début du traitement, il faut aviser les patients qu'il peut être dangereux de se livrer à des activités qui exigent de la vigilance, du jugement ou une coordination des mouvements.

Appareil cardiovasculaire

Avant d'amorcer le traitement, il est recommandé de prendre la tension artérielle, car chez les personnes hypotendues ou dont la circulation est labile, le médicament peut produire une baisse de la tension artérielle. Il faut mesurer régulièrement la tension artérielle des patients prédisposés. On peut maîtriser l'hypotension orthostatique en réduisant la dose ou en administrant un médicament qui active la circulation.

Des anomalies électrocardiographiques ont été observées chez des patients recevant ANAFRANIL. Les plus courantes ont été les extrasystoles ventriculaires, les altérations de l'onde ST-T et les anomalies de la conduction intraventriculaire. Ces modifications ont rarement été associées à des symptômes cliniques importants. Il faut néanmoins faire preuve de prudence quand on traite des patients atteints d'une cardiopathie ou des personnes âgées. Chez ces patients, il faut surveiller la fonction cardiaque et effectuer des ECG pendant le traitement de longue durée. Un ajustement posologique progressif est également recommandé.

Foie

À l'occasion, ANAFRANIL a été associé à des élévations des valeurs sériques SGOT et SGPT, élévations qui pourraient être importantes sur le plan clinique (valeurs plus de 3 fois supérieures à la limite supérieure normale). Dans la majorité des cas, ces élévations enzymatiques n'étaient pas associées à d'autres signes cliniques rappelant un trouble hépatique.

Des cas isolés d'ictère obstructif ont été signalés. Il faut faire preuve de prudence quand on traite des patients atteints d'une hépatopathie. Chez eux, on recommande d'effectuer périodiquement des épreuves visant à évaluer la fonction hépatique.

Sang

Des cas isolés de dépression médullaire osseuse accompagnée d'une agranulocytose ont été signalés. Une numération et une formule leucocytaires sont recommandées pendant le traitement au long cours par ANAFRANIL et doivent aussi être effectuées en présence de fièvre, d'infection grippale ou de mal de gorge. Si une réaction cutanée allergique survient, il faut interrompre le traitement par ANAFRANIL.

Système nerveux central

Plus de 30 cas d'hyperthermie ont été notés par des systèmes de surveillance post-commercialisation externes. Dans la plupart des cas, cette manifestation s'est produite lorsqu'ANAFRANIL était administré en concomitance avec d'autres médicaments. Quand ANAFRANIL était associé à un neuroleptique, les cas d'hyperthermie étaient considérés comme des exemples de syndrome malin des neuroleptiques.

Symptômes de sevrage

Divers symptômes ont été notés en association à l'arrêt soudain du traitement par ANAFRANIL, dont étourdissements, nausées, vomissements, maux de tête, malaises, troubles du sommeil, hyperthermie et irritabilité. Une aggravation de l'état mental peut également survenir. Bien que les effets du retrait d'ANAFRANIL n'aient pas été systématiquement évalués au cours d'essais contrôlés, on sait qu'ils sont associés aux antidépresseurs tricycliques étroitement apparentés. On recommande de réduire graduellement la dose et de surveiller le patient de près pendant la période de retrait.

Effets métaboliques

Les antidépresseurs tricycliques ont été associés à une hausse de la production de porphyrinogènes chez les patients prédisposés.

Fonction rénale

Il est conseillé de surveiller la fonction rénale pendant le traitement de longue durée par un antidépresseur tricyclique.

Effets dentaires

Un traitement prolongé par un antidépresseur tricyclique peut entraîner une augmentation du nombre de caries dentaires.

Appareil lacrymal

En raison de leurs propriétés anticholinergiques, les antidépresseurs tricycliques entraînent une baisse de la sécrétion de larmes et une accumulation des sécrétions mucoïdes pouvant causer des lésions épithéliales de la cornée chez les patients portant des verres de contact.

Effets endocriniens

Comme c'est le cas de certains autres médicaments psychothérapeutiques, ANAFRANIL entraîne une hausse des taux de prolactine. Les expérimentations faites sur des cultures tissulaires indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein chez l'humain sont prolactino-dépendants *in vitro*, ce qui pourrait être un facteur important si l'on envisage de prescrire ANAFRANIL à une patiente chez qui le cancer du sein a été détecté. Quoique l'on ait signalé des cas de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'impuissance, on ne connaît pas, pour la plupart des patients, l'importance clinique du taux élevé de prolactine. On a constaté une augmentation des néoplasmes mammaires chez les rongeurs après une administration prolongée de neuroleptiques. Ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées jusqu'à présent n'ont cependant mis en évidence un lien entre le traitement prolongé par ces médicaments et l'oncogenèse mammaire. Les données rassemblées jusqu'ici sont trop limitées pour être concluantes.

Usage en pédiatrie

ANAFRANIL n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 10 ans, et par conséquent, aucune recommandation précise ne peut être faite pour ce groupe d'âge. Les effets à long terme d'ANAFRANIL sur la croissance et le développement des enfants n'ont pas été déterminés.

Interactions médicamenteuses

Il faut prévenir les patients que le traitement par ANAFRANIL peut produire une exagération de la réponse aux boissons alcooliques, à d'autres agents déprimeurs du SNC (barbituriques, benzodiazépines ou anesthésiques généraux, par ex.) et aux anticholinergiques (atropine, antihistaminiques, bipéridène et lévodopa, par ex.).

Quand les antidépresseurs tricycliques sont associés aux anticholinergiques ou à des neuroleptiques ayant une action anticholinergique, une hyperexcitation ou un délire peuvent survenir, de même que des accès de glaucome.

Les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être associés aux antiarythmiques du type de la quinidine (voir **Appareil cardiovasculaire**, à la section **Mises en garde**).

Puisqu'ANAFRANIL peut atténuer ou annuler les effets antihypertensifs de la guanéthidine, de la bétanidine, de la clonidine, de la réserpine et de l'alphaméthylidopa, on doit prescrire un antihypertenseur d'un autre type (vasodilatateur ou bêta-bloquant, par ex.) lorsqu'un traitement antihypertensif concomitant s'impose.

L'administration concomitante de diurétiques peut entraîner une hypokaliémie. Le cas échéant, on doit traiter l'hypokaliémie avant d'instaurer le traitement par ANAFRANIL.

ANAFRANIL peut potentialiser les effets cardiovasculaires de la noradrénaline ou de l'adrénaline, de l'amphétamine ainsi que des gouttes nasales et des anesthésiques locaux contenant des sympathomimétiques (isoprénaline, éphédrine et phényléphrine, par ex.).

La fluoxétine, la fluvoxamine et d'autres inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent augmenter l'activité et les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques tels ANAFRANIL, ce qui entraîne des effets indésirables. L'administration concomitante d'un ISRS peut engendrer des effets additifs sur le système sérotoninergique.

Il faut faire preuve de prudence quand on associe la cimétidine ou le méthylphénidate à ANAFRANIL, car il a été démontré que ces médicaments inhibent le métabolisme de plusieurs antidépresseurs tricycliques. Ces associations peuvent produire des augmentations significatives sur le plan clinique des concentrations plasmatiques d'ANAFRANIL et une réduction des doses peut être nécessaire.

Les substances qui activent le système enzymatique de la mono-oxygénase hépatique (p. ex., barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, nicotine et contraceptifs oraux) peuvent réduire les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et, de ce fait,

atténuer leurs effets antidépresseurs. De plus, comme ANAFRANIL peut accroître les concentrations plasmatiques de la phénytoïne et de la carbamazépine, il peut être nécessaire d'ajuster les doses de ces médicaments.

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption du traitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) et l'administration d'ANAFRANIL en raison du risque d'interactions médicamenteuses graves (**voir Contre-indications**). La même précaution s'impose quand on administre un IMAO après un traitement par ANAFRANIL.

Avant une chirurgie élektive, il faut cesser d'administrer ANAFRANIL aussi longtemps que le permet l'état clinique du patient, car on dispose de peu de données sur l'interaction du médicament avec les anesthésiques généraux.

L'administration concomitante de neuroleptiques (dérivés de la phénothiazine et butyrophénones, par ex.) peut accroître les concentrations plasmatiques d'ANAFRANIL, abaisser le seuil convulsif et causer des convulsions. L'association à la thioridazine peut produire des arythmies cardiaques. L'association au diazépam ne semble pas produire ces effets, mais il peut être nécessaire de réduire les doses d'ANAFRANIL quand on l'administre en concomitance avec l'alprazolam ou le disulfirame.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser l'effet anticoagulant des coumariniques en inhibant leur métabolisme hépatique. Une surveillance étroite du temps de prothrombine est donc préconisée.

Si la clomipramine est associée à des œstrogènes, il faut en réduire la dose, puisque les hormones stéroïdiennes inhibent son métabolisme.

Tératologie

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats et les souris à qui on a administré des doses 20 fois plus élevées que la dose quotidienne maximale administrée aux humains. On a constaté de légers effets fœtotoxiques non spécifiques chez les petits des souris gravides auxquelles on avait administré 10 fois la dose quotidienne maximale administrée aux humains. On a également constaté une légère embryotoxicité non spécifique chez des rats recevant des doses 5 à 10 fois la dose quotidienne maximale administrée aux humains.

Toxicité animale

Dans des études de toxicité à long terme chez les animaux, ANAFRANIL a été associé, tout comme les autres composés tricycliques, à des changements dans les tissus testiculaire et pulmonaire. Lors d'études de 1 an et de 2 ans effectuées chez le rat, l'administration d'une dose 4 fois supérieure à la dose quotidienne maximale administrée aux humains a été associée à une phospholipidose dans les poumons et à des modifications dans les testicules (atrophie, aspermatogenèse et calcification). Dans une étude de toxicité de 1 an menée chez le chien, on a décelé une atrophie testiculaire chez les animaux recevant 10 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour les humains.

Réactions indésirables

Les réactions indésirables les plus courantes associées à la prise d'ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) - réactions que l'on n'observe pas à la même fréquence chez les patientes recevant un placebo - sont les suivantes : troubles gastro-intestinaux (y compris sécheresse de la bouche, constipation, nausées, dyspepsie, anorexie), troubles du système nerveux (y compris somnolence, tremblements, étourdissements, nervosité, myoclonie), troubles génito-urinaires (y compris changement de libido, absence d'éjaculation, impuissance, troubles de la miction) et autres troubles divers (y compris fatigue, transpiration, augmentation de l'appétit, gain pondéral, troubles visuels).

En cas de réactions neurologiques ou psychiques graves, il faut cesser d'administrer ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine).

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques, psychiques, neurologiques et cardiovasculaires.

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant la prise de clomipramine ou d'autres antidépresseurs tricycliques.

(Taux de fréquence : fréquentes : > 10 %; occasionnelles : > 1 à 10 %; rares : > 0,01 à 1 %; cas isolés : < 0,01 %)

Réactions neurologiques

Occasionnelles : maux de tête, paresthésies (engourdissements, sensation de picotements, symptômes évoquant une neuropathie périphérique), délire, hypertonie musculaire, faiblesse musculaire.

Rares : crises d'épilepsie.

Cas isolés : acouphènes, incoordination, ataxie, modifications des tracés électroencéphalographiques, symptômes extrapyramidaux, myoclonie, troubles de la parole, faiblesse, et hyperpyrexie.

Comportement

Occasionnelles : somnolence, insomnie, états confusionnels accompagnés d'hallucinations (surtout chez les personnes âgées ou les patients souffrant de la maladie de Parkinson), anxiété, agitation, nervosité, troubles du sommeil, cauchemars, exacerbation de la dépression, hypomanie, manie, trouble de la mémoire, déréalisation, dépersonnalisation, bâillements et désorientation.

Rares : réveil d'une psychose latente.

Cas isolés : agressivité.

Réactions anticholinergiques

Fréquentes : sécheresse de la bouche accompagnée dans de rares cas d'une adénite sublinguale, troubles de l'accommodation visuelle, bouffées de chaleur.

Occasionnelles : dilatation des voies urinaires.

Cas isolés : mydriase, glaucome et iléus paralytique.

Réactions cardiovasculaires

Fréquentes : hypotension et surtout hypotension orthostatique accompagnée de vertiges, tachycardie sinusale et modifications électrocardiographiques (dont aplatissement ou inversion de l'onde T et sous-décalage du segment ST) chez des patients ne présentant pas d'anomalies cardiaques.

Occasionnelles : arythmie, palpitations et syncope.

Cas isolés : hypertension, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, bloc cardiaque, asystole, accident vasculaire cérébral, réactions angiospastiques périphériques, troubles de la conduction (p. ex., élargissement du complexe QRS, modifications de l'intervalle P-Q, bloc de branche, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointe dans l'hypokaliémie).

Sang

Cas isolés : agranulocytose, éosinophilie, leucopénie, purpura et thrombocytopénie pouvant constituer un signe d'idiosyncrasie. On a signalé un cas de pancytopénie.

Appareil gastro-intestinal

Occasionnelles : vomissements et crampes abdominales.

Rares : diarrhée et élévation des transaminases.

Cas isolés : goût amer, stomatite, douleurs épigastriques, langue noire pileuse, dysphagie, augmentation de la salivation et hépatite accompagnée ou non d'un ictère.

Appareil respiratoire

Cas isolés : bronchospasme.

Système endocrinien

Cas isolés : gynécomastie chez l'homme, hypertrophie des seins et galactorrhée chez la femme, tuméfaction testiculaire, hyperglycémie ou hypoglycémie, perte de poids et syndrome d'antidiurèse inappropriée, augmentation du taux de prolactine et irrégularité du cycle menstruel.

Réactions allergiques ou toxiques

Occasionnelles : éruptions cutanées et urticaire.

Cas isolés : pétéchies, prurit, photosensibilisation (éviter une exposition excessive au soleil), œdème (généralisé ou du visage et de la langue), fièvre d'origine médicamenteuse, ictère obstructif, congestion nasale, alopecie, alvéolite allergique (pneumonie) accompagnée ou non d'une éosinophilie et réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes générales, dont hypotension.

Symptômes de sevrage

Le retrait soudain d'un antidépresseur tricyclique après un traitement prolongé peut à l'occasion entraîner nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, insomnie, nervosité, anxiété, maux de tête et malaises. Ces symptômes n'évoquent pas une accoutumance.

Symptômes et traitement du surdosage

Puisque les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes à l'ingestion d'une dose excessive d'un antidépresseur tricyclique et puisque des décès ont été signalés chez eux, les mesures visant à éviter le surdosage chez les enfants sont particulièrement importantes.

Symptômes du surdosage

L'intensité des symptômes du surdosage peut varier, entre autres, selon la quantité de médicaments absorbée, l'intervalle entre l'ingestion du médicament et le début du traitement et l'âge du patient. Chez un enfant, l'ingestion accidentelle est grave et peut être fatale.

Les symptômes se manifestent en général dans les 4 heures suivant l'ingestion et sont d'intensité maximale après 24 heures. En raison de l'absorption différée (accentuation de l'effet anticholinergique attribuable au surdosage), de la longue demi-vie et du cycle entéro-hépatique du médicament, il peut y avoir un risque pour le patient pendant 4 à 6 jours.

Les symptômes peuvent comprendre somnolence, stupeur, ataxie, vomissements, cyanose, agitation, délire, transpiration abondante, hyperréflexie, raideur musculaire, mouvements athétosiques et choréiques et convulsions. Hyperthermie, mydriase, paralysie intestinale et vésicale, oligurie ou anurie et dépression respiratoire peuvent survenir.

Une hypertension initiale et une hypotension peuvent survenir. Cependant, on observe plus fréquemment une accentuation de l'hypotension pouvant conduire au choc. Des perturbations cardiovasculaires graves sont souvent présentes, dont tachycardie, arythmies cardiaques (flutter, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires et tachycardie ventriculaire), de même qu'altération de la conduction myocardique, bloc auriculo-ventriculaire et intraventriculaire, anomalies électrocardiographiques (dont élargissement du complexe QRS, sous-décalages marqués du segment ST et allongement de l'intervalle QTc), signes d'insuffisance cardiaque congestive et arrêt cardiaque. Un coma peut s'ensuivre.

Traitement du surdosage

Les patients que l'on soupçonne d'avoir pris une surdose du médicament doivent être hospitalisés sans délai. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement est essentiellement symptomatique et d'appoint.

Un lavage ou une aspiration gastrique doit être effectué sans tarder et est recommandé jusqu'à 12 heures ou même davantage après le surdosage, car l'effet anticholinergique du médicament peut retarder la vidange gastrique. L'administration de charbon activé peut contribuer à réduire l'absorption du médicament. Comme ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) est dans une grande mesure lié aux protéines, il est peu probable que la

diurèse forcée, la dialyse péritonéale et l'hémodialyse soient utiles.

Le traitement doit assurer le maintien des fonctions vitales. Chez les patients comateux, il faut assurer la perméabilité des voies aériennes supérieures et instaurer au besoin une ventilation assistée, mais on ne doit pas administrer d'analeptiques respiratoires. Atténuer l'hyperthermie en appliquant des sacs de glace, en rafraîchissant le patient avec une éponge et de l'eau et par d'autres mesures du genre. On peut traiter l'acidose par l'administration prudente de bicarbonate de sodium. Il faut assurer le maintien de la fonction rénale.

Une surveillance électrocardiographique en unité de soins intensifs est recommandée dans tous les cas, surtout en présence d'anomalies électrocardiographiques. Elle doit continuer pendant plusieurs jours après la normalisation du rythme cardiaque. Des décès imprévus attribuables à une arythmie cardiaque sont survenus chez des patients qui semblaient s'être remis depuis plusieurs jours des effets de l'ingestion d'une surdose d'un antidépresseur tricyclique. Si une hypoxie et une acidose se manifestent, il peut être utile de les corriger. La correction de l'acidose métabolique et de l'hypokaliémie par l'administration de bicarbonate par voie i.v. et par supplémentation potassique peut aussi être un traitement efficace contre les arythmies. En cas de bradyarythmie ou de bloc AV, envisager la mise en place temporaire d'un stimulateur cardiaque. En raison de l'effet de la digitaline sur la conduction cardiaque, on ne doit l'administrer qu'avec prudence. Si une digitalisation rapide est nécessaire pour contrer une insuffisance cardiaque congestive, il faut donc user de prudence.

La stimulation externe doit être réduite au minimum pour restreindre le risque de convulsions. Si des convulsions surviennent, administrer un anticonvulsivant (de préférence du diazépam par voie i.v.). Les barbituriques peuvent aggraver la dépression respiratoire, surtout chez les enfants, ainsi que l'hypotension et le coma. Chez certains enfants, le paraldéhyde peut permettre de contrer l'hypertonie et les convulsions et il est moins susceptible de causer une dépression respiratoire. Si le patient ne réagit pas rapidement aux anticonvulsivants, il faut instaurer une ventilation artificielle. Il est essentiel de maîtriser rapidement les convulsions, car elles aggravent l'hypoxie et l'acidose et peuvent donc précipiter les arythmies et l'arrêt cardiaque.

Il faut traiter le choc par des mesures d'appoint comme l'administration d'un soluté intraveineux, d'une solution de remplissage vasculaire et d'oxygène. L'administration de corticostéroïdes contre le choc est controversée et pourrait être contre-indiquée chez les patients ayant ingéré une surdose d'un antidépresseur tricyclique. L'hypotension répond habituellement à l'élévation du pied du lit. Les vasopresseurs (**à l'exclusion** de l'adrénaline), quand ils sont indiqués, doivent être administrés avec prudence. En cas de baisse de la fonction myocardique, envisager l'administration de dopamine ou de dobutamine par goutte-à-goutte intraveineux.

Puisqu'il a été signalé que la physostigmine pouvait causer une bradycardie grave, une asystole et des convulsions, on n'en recommande pas l'administration aux patients ayant ingéré une surdose d'ANAFRANIL.

Des décès sont survenus par suite de l'ingestion délibérée ou accidentelle d'une surdose d'un médicament de cette classe. Puisque la propension au suicide est élevée chez les patients déprimés, une tentative de suicide par d'autres moyens est possible pendant la période de rétablissement. Il faut aussi envisager la possibilité d'ingestion simultanée d'autres médicaments.

Posologie et administration

La posologie d'ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) doit être adaptée aux besoins particuliers du patient. Il faut amorcer le traitement avec la plus faible dose recommandée, puis augmenter graduellement cette dose en prenant bien note de la réponse clinique et de tout signe d'intolérance. Durant la phase initiale de l'ajustement posologique, la dose quotidienne totale d'ANAFRANIL doit être fractionnée et administrée aux repas afin de réduire les effets gastro-intestinaux.

Vu les longues demi-vies d'élimination d'ANAFRANIL et de son métabolite actif, la desméthylclomipramine, il se peut que les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ne soient pas atteintes avant 2 à 3 semaines après l'ajustement posologique. Il est donc recommandé d'attendre 2 à 3 semaines après la phase initiale d'ajustement posologique avant de procéder à d'autres ajustements de la dose. On doit se rappeler qu'au début du traitement, il faut, en général, de quelques jours à quelques semaines pour que l'effet du médicament se manifeste. L'augmentation de la dose ne permet normalement pas d'écourter ce délai et peut accroître la fréquence des effets secondaires.

Dépression

Posologie initiale

Adultes

Il est recommandé d'amorcer le traitement par ANAFRANIL avec des doses de 25 mg par jour. On peut augmenter graduellement la dose par paliers de 25 mg, en fonction de la tolérance du patient et à des intervalles de 3 à 4 jours, pour atteindre une dose totale de 150 mg après 2 semaines. Par la suite, on peut augmenter graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines, jusqu'à 200 mg par jour. Il est recommandé de ne pas administrer plus de 200 mg par jour chez les patients ambulatoires. Dans le cas des patients hospitalisés dont l'état dépressif est plus grave, il faut parfois augmenter la dose quotidienne jusqu'à 300 mg.

Personnes âgées et affaiblies

En général, on recommande d'administrer de plus faibles doses à ces patients. La posologie initiale recommandée est de 20 à 30 mg par jour en doses fractionnées. Augmenter très graduellement selon la tolérance et la réponse du patient. Vérifier souvent la tension artérielle et la fréquence cardiaque, plus particulièrement chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est instable.

Traitement d'entretien

Durant le traitement d'entretien, administrer la dose efficace la plus faible possible. Dans le but de réduire au minimum la sédation diurne durant le traitement d'entretien, on peut administrer la dose quotidienne totale en une seule fois, au coucher. Poursuivre le traitement pendant toute la durée prévue de l'épisode dépressif pour réduire au minimum le risque de rechute après une amélioration clinique.

Troubles obsessionnels-compulsifs

Posologie initiale

Adultes

Chez les patients atteints de troubles obsessionnels-compulsifs, amorcer le traitement par ANAFRANIL à raison de 25 mg par jour. Augmenter la dose par paliers de 25 mg, en fonction de la tolérance du patient, tous les 3 à 4 jours et jusqu'à une dose quotidienne totale de 100 ou 150 mg après deux semaines. Par la suite, on peut augmenter graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines, jusqu'à 200 mg. En général, il n'est pas recommandé de dépasser 200 mg par jour chez les patients externes. Dans le traitement des cas graves de troubles obsessionnels-compulsifs, il faut parfois administrer des doses de 250 mg par jour.

Enfants et adolescents

Chez les enfants de 10 à 17 ans, on recommande d'amorcer le traitement avec une dose quotidienne de 25 mg. En fonction de la tolérance du patient, on pourra augmenter la dose par paliers de 25 mg, tous les 3 à 4 jours. Après deux semaines, on pourra ajuster la dose à 100 ou 150 mg par jour ou à 3 mg/kg, en choisissant la plus faible des deux. Par la suite, on pourra augmenter graduellement la dose quotidienne jusqu'à 200 mg ou 3 mg/kg, toujours en choisissant la plus faible des deux. Ne pas dépasser une dose quotidienne totale de 200 mg chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées et affaiblies

En général, on recommande d'administrer de plus faibles doses à ces patients. La posologie initiale recommandée est de 20 à 30 mg par jour en doses fractionnées. Augmenter très graduellement selon la tolérance et la réponse du patient. Vérifier souvent la tension artérielle et la fréquence cardiaque, plus particulièrement chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est instable.

Posologie d'entretien (adultes, enfants et adolescents)

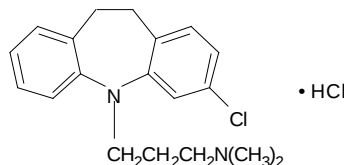
Durant la phase de prolongation d'études cliniques à double insu sur le traitement par ANAFRANIL de patients atteints de troubles obsessionnels-compulsifs, ces derniers ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. En dépit du fait que les patients recevant un placebo n'étaient pas suffisamment nombreux pour permettre une

étude comparative contrôlée, les données portent à croire que l'on peut poursuivre le traitement par ANAFRANIL jusqu'à 1 an, sans que le médicament perde son efficacité.

On pourra ajuster la dose pendant le traitement d'entretien dans le but d'administrer la dose efficace la plus faible. Afin de réduire au minimum la sédation diurne durant le traitement d'entretien, on peut administrer la dose quotidienne totale en une seule fois, au coucher. Si les symptômes font leur réapparition, augmenter la dose jusqu'à ce qu'ils soient à nouveau maîtrisés. Réévaluer périodiquement l'état du patient pour déterminer si la poursuite du traitement est toujours utile. Pour éviter les symptômes de sevrage qui accompagnent la cessation du traitement, il est recommandé de réduire progressivement la dose et de surveiller le patient de près.

Renseignements pharmaceutiques

Formule développée :



Chlorhydrate de clomipramine

Nom chimique :	monochlorhydrate de 3 -chloro-5- [3 - (diméthylamino)propyl] - 10,11 -dihydro-5H- dibenz[b,f]azépine
Formule moléculaire :	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ · HCl
Poids moléculaire :	351,3 g/mol
Description :	Poudre cristalline blanche à blanc cassé
Solubilité :	Entièrement soluble dans l'eau, le méthanol et le chlorure de méthylène. Insoluble dans l'éther diéthylique et dans l'hexane.
pKa :	9,5 environ
Intervalle de fusion :	191 °C à 194 °C

Composition

PrANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) comprimés à 10 mg

Un comprimé contient le principe actif, soit le chlorhydrate de clomipramine (10 mg), et les composants non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, et polyéthylèneglycol, et.

PrANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) comprimés à 25 mg

Un comprimé contient le principe actif, soit le chlorhydrate de clomipramine (25 mg), et les composants non médicinaux suivants : composés cellulosiques, dioxyde de silice colloïdale, amidon de maïs, glycérine, oxyde de fer, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène-glycol, polyvidone, acide stéarique, saccharose, talc et dioxyde de titane.

PrANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) comprimés à 50 mg

Un comprimé contient le principe actif, soit le chlorhydrate de clomipramine (50 mg), et les composants non médicinaux suivants : composés cellulosiques, dioxyde de silice colloïdale, lactose, stéarate de magnésium, polysorbates, talc et dioxyde de titane.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Comprimés à 10 mg, 25 mg et 50 mg:

Conserver à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 ° C et 30 ° C dans des récipients hermétiques. Protéger de la lumière.

Garder hors de la portée des enfants.

Présentation

PrANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) comprimés à 10 mg

Chaque comprimé jaune pâle, pelliculé biconvexe et triangulaire, porte l'inscription « 10 » gravée d'un côté et « CP » de l'autre

PrANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) comprimés à 25 mg

Comprimé pelliculé rond, biconvexe, jaune pâle. Gravé 25 sur un côté et CP de l'autre côté.

PrANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) comprimés à 50 mg

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe. CP gravé plus de 50 sur un côté, de l'autre côté uni.

Tous les dosages sont offerts en flacons de 100 comprimés.

Pharmacologie

Les propriétés pharmacologiques de la clomipramine sont semblables à celles des autres antidépresseurs tricycliques, les différences principales étant d'ordre quantitatif plutôt que qualitatif. Le profil pharmacologique de la clomipramine se caractérise, entre autres, par l'inversion des effets de la réserpine et de la tétrabénazine; par des effets légèrement déprimeurs sur le système nerveux central (effets qui se manifestent par des troubles comportementaux, moteurs, électrocorticaux et viscéraux); par des effets anticholinergiques et antihistaminiques; et par une potentialisation des fonctions adrénergiques et sérotoninergiques.

La clomipramine est dotée d'une faible action anticholinergique qui a été démontrée chez

des animaux de laboratoire par une atténuation de l'effet de l'acétylcholine sur la tension artérielle et la stimulation électrique du nerf vague, et par une légère diminution de la salivation provoquée par la pilocarpine. La DE_{50} entraînant l'inhibition des tremblements provoqués par la trémorine chez la souris a été de 3,3 mg/kg. Mais à 50 mg/kg, l'inhibition de l'intoxication cholinergique entraînée par la trémorine (25 mg/kg i.p.) a été partielle. La clomipramine est également dotée d'un effet antihistaminique qui a été démontré chez le chat par l'inhibition de la chute de la tension artérielle après une injection d'histamine.

Comme avec les autres antidépresseurs tricycliques, la clomipramine produit une réduction de l'activité motrice spontanée chez les animaux de laboratoire (DE_{50} : environ 40 mg/kg i.p.). La clomipramine peut aussi produire de l'irritabilité et de l'agressivité. La clomipramine a été nettement moins efficace que l'amitriptyline dans la réduction de l'activité locomotrice, mais son efficacité a été semblable à celle de l'imipramine. Aux épreuves du cylindre rotatif et de la traction par fil métallique, la clomipramine s'est révélée quasi inefficace tandis que l'imipramine et l'amitriptyline se sont révélées efficaces à des doses relativement élevées. Comme c'est le cas de l'imipramine, la clomipramine n'a entraîné qu'une légère activité cataleptique et une faible potentialisation de la catalepsie provoquée par la bulbo-capnine, à la dose de 50 mg/kg. Cependant, contrairement à l'imipramine et à l'amitriptyline, elle n'a exercé aucune activité anticataleptique sur la catalepsie provoquée par la chlorpromazine, quand elle était administrée aux mêmes doses. La clomipramine a également exercé une action anti-sérotonine, mais elle était environ 2 fois et demie moins efficace que la chlorpromazine dans la protection de l'iléon du cobaye contre les contractions de la sérotonine.

Comme les autres antidépresseurs tricycliques, la clomipramine exerce un effet déprimeur sur le comportement et sur la stimulation électrocorticale, mais contrairement aux neuroleptiques, cet effet est plus prononcé sur l'activité électrocorticale que sur le comportement. Tout comme l'amitriptyline, la clomipramine produit des ondes lentes de haut voltage dans l'EEG des lapins et inhibe la réaction provoquée par la stimulation de la formation réticulaire mésentérique. À de faibles doses (1,25 mg/kg), elle a augmenté la durée et l'amplitude des décharges consécutives provoquées par la stimulation de l'amygdale, mais elle n'a pas eu d'effet sur la réponse de recrutement provoquée par la stimulation du noyau antérieur médial du thalamus. Chez le chat, la clomipramine a supprimé le sommeil paradoxal, le retour à la normale se faisant progressivement. L'administration de 20 mg/kg de clomipramine, d'imipramine ou d'amitriptyline n'a pas eu d'influence significative sur de nombreux réflexes conditionnés, mais à des doses de 10 mg/kg, la clomipramine et l'imipramine ont annulé la réponse de l'animal durant la période d'apprentissage à l'épreuve d'évitement conditionné. La clomipramine inhibe moins, et ce de façon significative, le comportement agressif des souris combattives (DE_{50} , 28 mg/kg), que l'imipramine (DE_{50} , 10 mg/kg) ou l'amitriptyline (DE_{50} , 8 mg/kg). Chez le rat, la clomipramine exerce une action protectrice partielle contre les électrochocs et les crises toniques provoquées par le pentylène tétrazole, mais elle est sans effet contre les convulsions provoquées par la strychnine chez les souris, à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg. Le médicament ne semble pas doté d'une action analgésique et il n'a produit qu'une légère dépression de la respiration chez le lapin non anesthésié.

Chez le chien, les effets antiarythmiques de la clomipramine sont semblables, quoique de moins longue durée, à ceux résultant de l'effet stabilisant de membrane que l'on observe également avec l'imipramine. Comme avec l'imipramine, de faibles doses (inférieures à 3 mg/kg i.v.) ont entraîné une stimulation du myocarde tandis que des doses plus fortes ont entraîné une réduction de la fonction cardiaque. La clomipramine et l'amitriptyline ont prolongé la durée de l'état de somnolence provoqué par les barbituriques, plus que ne l'a fait l'imipramine. La clomipramine, administrée à raison de 10 mg/kg par voie s.c., a également entraîné une activité antiémétique chez le chien.

La clomipramine occupe une place intermédiaire quant à sa capacité d'inverser la catalepsie et le ptosis entraînés par la réserpine et la tétrabénazine. L'opposition au ptosis est peut-être attribuable à l'effet anticholinergique du médicament combiné à la potentialisation des catécholamines. Comme les autres agents tricycliques, la clomipramine potentialise les fonctions du système nerveux sympathique. On a constaté que l'administration de 10 mg/kg de clomipramine par voie s.c. potentialisait l'hyperthermie provoquée par les amphétamines, tandis que 75 mg/kg inhibaient la toxicité de l'amphétamine chez des souris lorsqu'elles étaient dans une situation de surpeuplement. La clomipramine potentialise aussi l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline sur la tension artérielle et sur la membrane nictitante du chat anesthésié, et elle inhibe l'effet vasopresseur de la tyramine.

Des études histochimiques et biochimiques ont démontré que la clomipramine semblait plus puissante que l'imipramine quand il s'agissait d'inhiber le captage de la sérotonine et de prévenir l'épuisement en sérotonine, provoqué par le 4-méthyl-m-éthyl-métatyramine, dans le cerveau du rat. La clomipramine était également plus efficace pour prévenir l'hyperthermie induite par l'amphétamine à une dose de 10 mg/kg administrés par voie sous-cutanée et pour bloquer une toxicité par l'amphétamine chez les souris vivant en promiscuité à une dose de 75 mg/kg. Elle permet aussi de potentialiser l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline sur la tension artérielle ainsi que sur la membrane nictitante des chats anesthésiés. De plus, elle inhibe l'effet de pression de la tyramine.

Des études histochimiques et biochimiques ont démontré que la clomipramine semblait plus puissante que l'imipramine quand il s'agissait d'inhiber le captage de la sérotonine et de prévenir l'épuisement en sérotonine, provoqué par le 4-méthyl-m-éthyl-métatyramine, dans le cerveau du rat. Elle a aussi mieux potentialisé que l'imipramine les effets de la sérotonine, du tryptophane et du nialamide sur les réflexes extenseurs des membres postérieurs des rats. Les effets du médicament sur les neurones noradrénergiques sont moins prononcés.

Pharmacocinétique

Après administration orale chez le lapin et le rat, la clomipramine est rapidement absorbée et distribuée dans plusieurs organes, surtout le foie et les poumons, sans que la concentration sanguine excède 0,1 mg %. Après administration orale, la clomipramine et l'imipramine sont distribuées de manière semblable chez le rat, mais dans plusieurs organes du lapin, la clomipramine se retrouve plus longtemps que l'imipramine. Chez le lapin, on observe une différence entre les produits de dégradation de la clomipramine et ceux de l'imipramine, la clomipramine produisant moins de métabolites conjugués. Le

catabolisme de la clomipramine et de l'imipramine se fait par déméthylation, hydroxylation de la structure du noyau, N-oxydation, et élimination de la chaîne latérale. À l'analyse chromatographique, l'urine du lapin ne contient qu'environ 2 % de la quantité administrée, sous forme inchangée.

Toxicologie

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la clomipramine administrée par voie orale, sous-cutanée, intraveineuse et intrapéritonéale, a été étudiée chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le chien. On a utilisé autant de mâles que de femelles et, dans le cas des souris et des rats, chacune des doses a été administrée à dix animaux. La clomipramine a été véhiculée dans une suspension de gomme arabique dans le cas de l'administration orale, et dans une solution aqueuse dans le cas des autres voies d'administration. La période d'observation des animaux a été de huit jours. C'est la méthode de Litchfield-Wilcoxon qui a servi à la détermination de la DL₅₀ pour chaque voie d'administration. Parmi les manifestations toxiques, on notait somnolence, position ventrolatérale, perturbations respiratoires, ataxie et convulsions tonico-cloniques.

Toxicité aiguë - Valeurs de la DL₅₀ de la clomipramine

Espèces	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg
Souris	p.o.	630
	s.c.	245
	i.v.	44
	i.p.	98
Rat	p.o.	1450
	s.c.	1000
	i.v.	26
	i.p.	102
Cobaye	p.o.	575
	i.v.	30
Lapin	p.o.	700
	i.v.	17
Chien	i.v.	40

Toxicité chronique

Des études de toxicité ont été menées pendant un an chez le rat et le chien.

Études chez le rat

Des doses quotidiennes de 0, 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg de clomipramine ont été

administrées à des rats de souche Sprague Dawley (trente-cinq mâles et trente-cinq femelles par groupe). Une augmentation de la mortalité spontanée n'a été observée que dans le groupe recevant la dose la plus forte. Aucun changement n'a été noté sur les plans clinique ou pathologique, mais l'examen histologique a révélé des troubles de la spermatogenèse chez les rats mâles recevant les doses les plus fortes.

Études chez le chien

Des doses quotidiennes de 0, 12,5, 50 et 100 mg/kg de clomipramine ont été administrées à des chiens de race Pembroke Welsh Corgi (groupes de quatre mâles et quatre femelles). La mort spontanée n'est survenue que parmi le groupe recevant la dose la plus élevée. Les études cliniques et pathologiques, les constatations à l'autopsie et la détermination du poids des organes n'ont pas révélé d'effet toxique de la clomipramine, mais des lésions testiculaires ont été notées aux doses les plus élevées.

Chez un chien du groupe recevant la dose de 100 mg/kg/jour, les spermatozoïdes n'ont pas atteint leur stade de maturité. La spermatogenèse chez cet animal ne semblait pas avoir dépassé le deuxième stade des spermatocytes ou des spermatides, et l'étude histologique ne permettait pas d'envisager une immaturité. Chez deux animaux recevant la dose intermédiaire (50 mg/kg/jour), on a observé une inhibition bilatérale de la spermatogenèse, liée à une atrophie de certaines des cellules des tubules séminifères.

Chez un chien du groupe recevant la même dose (50 mg/kg), une réduction de la formation cellulaire de certains des tubules séminifères semblait possible, malgré la présence de cellules arrivées à maturité. Les testicules des animaux traités à l'aide d'une faible dose (12,5 mg/kg/jour) et des animaux témoins étaient dans des limites normales et l'on a constaté une spermatogenèse active avec cellules mûres.

Une étude de 29 jours sur la toxicité intramusculaire a été menée chez le chien Beagle. Les animaux (deux mâles et deux femelles par groupe) ont reçu des doses de 0, 1 ou 2 mg/kg de clomipramine. Aucun changement clinique ou pathologique importante n'a été observé.

Études de tératogénicité

L'effet tératogène de la clomipramine a été mis à l'épreuve chez des souris blanches suisses, des rats Wistar et une souche de lapins blancs de la Nouvelle-Zélande connus pour leur prédisposition à l'effet tératogène de la thalidomide.

Lorsque la clomipramine était administrée à des lapines gravides (0, 15, 30 et 60 mg/kg/jour) ou à des rates et souris gravides (0, 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg/jour), rien ne portait à croire qu'elle entraîne des anomalies chez le fœtus. L'administration de 12 et de 24 mg/kg/jour à des rats mâles pendant 2 mois, et à des rates pendant 2 semaines avant l'accouplement, n'a produit qu'une réduction de l'activité du mâle.

Bibliographie choisie

AKOUM GM, et al.
Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis (except amiodarone).
Chest 1991; 99 (1): 98-104

AMSTERDAM JD.
Loeffler's syndrome: An uncommon adverse reaction to imipramine.
Int J Clin Psychopharmacology 1986; 1: 260-2

ANANTH J.
Clomipramine in obsessive-compulsive disorders: A review.
Psychosomatics 1983; 302 : 95-100

BEN KERT O, et al.
Psychiatric pharmacotherapy; Psychostimulants.
Berlin : Springer Verlag, 1986 : 1-5

BERTSCHY G, et al.
Fluvoxamine-tricyclic antidepressant interaction. An accidental finding.
Eur J Clin Pharmacol 1991; 40: 119-120

BORG S, et al.
Tricyclic antidepressants.
IN: Dukes MNG, et al (eds). Meyler's side effects of drugs. An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions. 12th Ed. Amsterdam: Elsevier, 1992: 40-53

BROMIKER R, et al.
Apparent intrauterine fetal withdrawal from clomipramine hydrochloride.
JAMA 1994; 272 (22): 1723

COCCO G, et al.
Interactions between cardioactive drugs and antidepressants.
Eur J Clin Pharmacol 1977; 11: 389-93

COWE L, et al.
Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine.
MBJ 1982; 284: 1837-1838

CROME P.
Antidepressant poisoning.
Acta Psychiatr Scand 1983; 302 (Suppl): 95-101

FARAVELLI C, et al.
Cardiac effects of clomipramine treatment; ECG and left ventricular systolic time intervals.
Neuropsychobiology 1983; 9: 113-118

FREEMAN H.
Moclobemide.
Lancet 1993; 342: 1528-1532

HANSTEN PD, (ed).
Tricyclic antidepressant interactions.
IN: Drug Interactions. Clinical Significance of Drug-Drug Interactions. 13th Ed.
Vancouver WA, Applied Therapeutics Inc, 1993: 473-493

HULTÉN B, and HEATH A.
Clinical aspects of tricyclic antidepressant poisoning.
Acta Med Scand 1983; 213: 275-278

KASVIKIS Y, and MARKS IM.
Clomipramine in obsessive-compulsive ritualizers treated with exposure therapy:
Relations between dose, plasma levels, outcome and side effects.
Psychopharmacology 1988; 95: 113-116

LUSCOMBE DK.
Pharmacokinetics of clomipramine.
Br J Clin Pract 1979; 3 (Suppl): 35-50

MARKS IM, et al.
Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive
rituals.
Br J Psychiatry 1988; 152: 522-534

MOLNAR B.
Obsessive-compulsive states: The role of drug treatment.
Curr Ther Res 1982; 23: 29-39

NIERENBERG AA.
The medical consequences of the selection of an antidepressant.
J Clin Psychiatry 1992; 53 (9): 19-24

PATO MT, et al.
Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-
compulsive disorder.
Am J Psychiatry; 145: 1521-1525

PETERSEN OL, et al.
Overdosage of antidepressants: Clinical and pharmacokinetic aspects.
Eur J Clin Pharmacol 1982; 23: 513-21

REYNOLDS F.
Effects of psychotropic drugs used in pregnancy.
IN: Krauer B, Krauet F, et al (eds). Drugs and Pregnancy. Maternal Drug Handling
- Fetal Drug Exposure. London; Academic Press, 1984: 141-142

RITCH R, et al.

Oral imipramine and acute angle closure glaucoma.

Arch Ophthalmol 1994; 112: 67-8

ROOS JC.

Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine.

Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 439-445

ROOSE SP, et al.

Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease.

Arch Gen Psychiatry 1987; 4: 83-106

ROSENSTEIN DL, et al.

Seizures associated with antidepressants: A review.

J Clin Psychiatry 1993; 54 (Suppl 2): 16-22

STARKEY IR, and LAWSON AAH.

Poisoning with tricyclic and related antidepressants - A 10 year review.

Q J Med 1980; XLIX (193): 33-49

SCHIMMELL MS, et al.

Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy.

Clin Toxicol 1991; 29 (4): 479-484

TAKEMURA M, et al.

Excretion of clomipramine and desmethylclomipramine in human breast milk.

Seishin Igaku Clin Psychiat 1982; 24: 749-753

VAN DEL S, et al.

Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition.

Neuropsychobiology 1992; 25: 202-7

ZAHLE OSTERGAARD G, et al.

Neonatal effects of maternal clomipramine treatment.

Pediatrics 1982; 69 (2): 233-234