

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 1 de 21

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Anafranil 10 mg comprimés enrobés
Anafranil 25 mg comprimés enrobés
Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée
Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Anafranil 10 mg comprimés enrobés : chaque comprimé contient 10 mg de chlorhydrate de clomipramine.
Anafranil 25 mg comprimés enrobés : chaque comprimé contient 25 mg de chlorhydrate de clomipramine.
Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée : chaque comprimé contient 75 mg de chlorhydrate de clomipramine.
Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable : deux ml de solution injectable contiennent 25 mg de chlorhydrate de clomipramine.

Excipients à effet notoire :

Anafranil 10 mg comprimés enrobés contient 12 mg du lactose et environ 28,23 mg du saccharose par comprimé enrobé.
Anafranil 25 mg comprimés enrobés contient 15 mg du lactose et environ 16,50 mg du saccharose par comprimé enrobé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.
Comprimés à libération prolongée (Divitabs).
Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Anafranil convient pour les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 10 ans.

Adultes

Etats dépressifs d'étiologies diverses, lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère indiqué.
Troubles obsessionnels compulsifs.

Enfants (âgés de plus de 10 ans) et adolescents

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 2 de 21

Traitement des troubles obsessionnels compulsifs, comme traitement de deuxième intention après l'échec de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), des ISRS ou d'une combinaison d'ISRS et de TCC. Chez l'enfant et l'adolescent, vu le manque de preuves concernant la sécurité et l'efficacité du traitement par Anafranil des états dépressifs d'étiologie et de symptomatologie diverses, l'utilisation d'Anafranil pour cette indication n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents (0-17 ans).

4.2 Posologie et mode d'administration

Remarques préliminaires

Avant d'instaurer un traitement par Anafranil, il faut traiter une hypokaliémie (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Il faut déterminer la posologie et le mode d'administration de manière individuelle et les adapter en fonction du tableau clinique. On administrera des doses plus faibles aux personnes âgées et aux enfants.

Patients présentant un trouble de la fonction rénale

La prudence s'impose lors de l'administration d'Anafranil à des patients présentant un trouble de la fonction rénale (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Patients présentant un trouble de la fonction hépatique

La prudence s'impose lors de l'administration d'Anafranil à des patients présentant un trouble de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

En principe, il faut s'efforcer d'obtenir un effet optimal au moyen de la dose la plus faible possible et en augmentant progressivement la posologie. Lorsqu'une réponse a été obtenue, un traitement d'entretien doit être poursuivi, au moyen de la dose optimale, afin de prévenir une rechute. Chez les patients présentant des antécédents de dépression récurrente, un traitement d'entretien plus long est nécessaire. La durée du traitement d'entretien et la nécessité de la poursuite du traitement doivent être réévaluées périodiquement.

Afin de prévenir la survenue d'un éventuel allongement de l'intervalle QTc et d'une toxicité sérotoninergique, il est conseillé de ne pas dépasser la posologie recommandée d'Anafranil. En cas d'administration concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT ou d'autres substances sérotoninergiques, il faut procéder avec prudence à une éventuelle augmentation de la posologie (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et d'autres formes d'interactions).

Au cours d'un traitement par Anafranil, il faut surveiller étroitement les patients, en tenant compte de l'efficacité et de la tolérance au traitement.

En cas d'administration par voie orale, l'effet antidépresseur proprement dit ne survient qu'après 2 à 3 semaines, tandis que l'effet sédatif se manifeste généralement plus tôt.

Un arrêt brutal du traitement par Anafranil doit être évité, en raison de l'apparition possible de symptômes de sevrage. Après un usage régulier de longue durée, l'administration d'Anafranil doit donc être arrêtée de manière progressive et le patient doit être contrôlé attentivement à l'arrêt du traitement.

Les comprimés enrobés et les comprimés à libération prolongée peuvent être utilisés indifféremment en doses équivalentes.

Ne pas utiliser les comprimés à libération prolongée chez les enfants et les adolescents.

Posologie

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 3 de 21

I. Traitement de la dépression

A. Voie orale

Démarrer le traitement par 10 mg par jour, puis l'augmenter graduellement jusqu'à 30 à 150 mg par jour si nécessaire (de préférence le soir). Augmenter la dose quotidienne de manière progressive, par exemple de 25 mg tous les deux à trois jours (en fonction de la tolérance), jusqu'à 100 - 150 mg (10 à 15 comprimés enrobés d'Anafranil de 10 mg ou 4 à 6 comprimés enrobés d'Anafranil de 25 mg ou 2 comprimés d'Anafranil Retard Divitabs). Dans les cas graves, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 250 mg par jour. Après une amélioration nette, il convient de déterminer une dose d'entretien, à savoir en moyenne 50 - 100 mg par jour (5 à 10 comprimés enrobés de 10 mg ou 2 à 4 comprimés enrobés de 25 mg ou 1 comprimé d'Anafranil Retard Divitabs).

B. Voie intraveineuse

L'administration par voie intraveineuse d'Anafranil ne sera envisagée que chez les patients pour qui l'administration orale s'avère totalement impossible.

La dose initiale est de 2 à 3 ampoules (50 à 75 mg) 1 x par jour.

Patients âgés (à partir de 65 ans)

Les patients âgés réagissent généralement de manière plus marquée à Anafranil que les patients d'âge moyen. Anafranil doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés et la dose doit être augmentée avec prudence. Instaurer le traitement au moyen d'1 comprimé enrobé d'Anafranil 10 mg par jour. Augmenter progressivement la posologie jusqu'à l'obtention d'une dose optimale de 30 à 50 mg par jour après environ 10 jours (1 comprimé enrobé de 10 mg 3 fois par jour, à 1 comprimé enrobé de 25 mg 2 fois par jour). Il faut maintenir cette dose jusqu'à la fin du traitement.

II. Traitement des troubles obsessionnels compulsifs

Voie orale.

A. Adultes

On instaure le traitement au moyen d'une dose quotidienne d'un comprimé enrobé d'Anafranil 10 mg. On augmente progressivement cette dose sur une période d'une semaine, jusqu'à l'obtention d'une dose de 75 mg (1 comprimé enrobé de 25 mg, 3 fois par jour). Ensuite, on peut encore augmenter la dose quotidienne, jusqu'à l'obtention d'une dose maximale de 250 mg. Parfois, l'effet thérapeutique ne se manifeste complètement qu'après 4 semaines de traitement ou plus. Il faut déterminer de manière individuelle la dose d'entretien finale. Elle doit être la plus faible possible.

B. Population pédiatrique : enfants (à partir de 10 ans) et adolescents

Les adolescents réagissent généralement de manière plus marquée à Anafranil que les patients d'âge moyen. Anafranil doit être utilisé avec précaution chez les adolescents et la dose doit être augmentée avec prudence. Comme chez l'adulte, la dose initiale est de 1 comprimé enrobé d'Anafranil 10 mg par jour.

On augmente progressivement cette dose journalière (répartie en plusieurs prises) sur une période de deux semaines, en fonction de la tolérance, jusqu'à l'obtention d'une dose maximale de 3 mg/kg de poids corporel ou de 100 mg par jour, en veillant à administrer la dose la plus faible. Si nécessaire, on peut continuer à augmenter progressivement cette dose lors des semaines suivantes, jusqu'à l'obtention d'une dose maximale de 3 mg/kg de poids corporel ou de 200 mg par jour, en veillant à administrer la dose la plus faible. Comme c'est le cas chez l'adulte, il faut adapter la dose d'entretien finale de manière individuelle et la garder la plus faible possible ; afin de limiter l'effet sédatif en journée, cette dose s'administre au coucher.

Mode d'administration

Voie orale

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 4 de 21

Les comprimés enrobés d'Anafranil doivent être avalés en entier.

Il faut également avaler les comprimés d'Anafranil Retard Divitabs sans les mâcher, mais on peut les diviser en deux au préalable, ce qui permet d'adapter la dose individuellement (voir rubrique 6 Données pharmaceutiques). Ils sont divisibles en deux moitiés parfaitement équivalentes, ce qui permet d'adapter exactement le dosage aux besoins individuels du patient.

Anafranil peut être administré avec ou sans nourriture.

La forme retard d'Anafranil (Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée) ne convient pas pour le traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

Voie intraveineuse

Les ampoules doivent être diluées dans 250 à 500 ml d'une solution saline isotonique ou d'une solution de glucose à 5%, et à administrer sous forme d'une perfusion intraveineuse sur une période de 1 heure ½ à 3 heures.

Après la perfusion, tous les patients, y compris les patients ambulants, exigent une surveillance étroite. Pendant la perfusion, l'apparition d'effets indésirables chez les patients doit être surveillée de manière attentive. La tension artérielle, en particulier, doit être contrôlée, car une hypotension orthostatique peut survenir. Même après la survenue d'une amélioration évidente, il faut poursuivre l'administration des perfusions pendant encore 3 à 5 jours. Afin de maintenir l'effet thérapeutique, il faut poursuivre la prise orale de la médication ; généralement, la prise de 2 comprimés enrobés de 25 mg remplace l'administration d'une ampoule de 25 mg.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou hypersensibilité croisée aux antidépresseurs tricycliques du groupe des dérivés de la dibenzazépine. L'Anafranil ne peut pas être associé aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), ni administré pendant les 14 jours précédant ou suivant un traitement par IMAO (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'association aux inhibiteurs sélectifs et réversibles de la MAO-A (tels que le moclobémide) est également contre-indiquée.

Infarctus récent du myocarde.

Syndrome congénital d'allongement de l'intervalle QT.

Glaucome.

Hypertrophie prostatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Choc anaphylactique

Lors de la perfusion intraveineuse d'Anafranil, la prudence est de rigueur car, très rarement, on a mentionné la survenue d'un choc anaphylactique.

Risque de suicide

Le risque de suicide est inhérent à la dépression sévère et peut persister jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Les patients atteints de troubles dépressifs, tant les adultes que les enfants, peuvent présenter une aggravation de leur état dépressif et/ou des tendances suicidaires ou d'autres symptômes psychiatriques, qu'ils prennent ou non des médicaments antidépresseurs. Lors d'études de court terme réalisées chez des enfants et des adolescents présentant des troubles dépressifs ou d'autres symptômes psychiatriques, l'administration d'antidépresseurs augmentait le risque de pensées suicidaires et de comportement suicidaire (suicide).

Chez tous les patients traités par Anafranil, pour quelque indication que ce soit, il faut surveiller étroitement la survenue éventuelle d'une aggravation clinique, de tendances suicidaires et d'autres symptômes

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 5 de 21

psychiatriques (voir rubrique 4.8 Effets indésirables), principalement pendant la première phase du traitement et lors des périodes d'adaptation de la posologie. Si ces modifications s'avèrent sévères, apparaissent brutalement ou ne faisaient pas partie des symptômes présentés par le patient lors du diagnostic, il faut envisager une adaptation du schéma thérapeutique, incluant un arrêt éventuel du traitement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, sous-titre Arrêt du traitement).

La famille et le personnel soignant des enfants et des adultes traités par antidépresseurs, pour des indications tant psychiatriques que non psychiatriques, doivent être avertis de la nécessité de surveiller étroitement ces patients en ce qui concerne l'apparition soudaine d'autres symptômes psychiatriques (voir rubrique 4.8 Effets indésirables) et de tendances suicidaires, et de rapporter immédiatement ces symptômes au médecin / au personnel soignant.

Dans le cadre du suivi correct des patients, il faut prescrire le plus petit conditionnement d'Anafranil, afin de réduire le risque de surdosage.

Suicide / idées suicidaires ou détérioration de l'état clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, voire d'automutilation et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas survenir durant les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration survienne. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la guérison.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels Anafranil est prescrit peuvent aussi être associés à un risque accru de comportements de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Dès lors, les précautions à observer lors du traitement des patients atteints d'un trouble dépressif majeur doivent être les mêmes que celles à observer chez des patients atteints d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus comme étant à plus grand risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide ; ils devront dès lors faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients de moins de 25 ans atteints de troubles psychiatriques montre un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, en comparaison au placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement médicamenteux, tout particulièrement au début de celui-ci, ainsi qu'après chaque changement de posologie. Les patients (et les personnes qui s'occupent de leurs soins) doivent être avisés de la nécessité de surveiller toute détérioration de l'état clinique, tout comportement ou idée suicidaire, de même que tout changement inhabituel de comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes apparaissent.

Autres effets psychiatriques

De nombreux patients atteints d'un trouble panique ressentent une anxiété plus marquée au début du traitement par Anafranil. Cette intensification initiale paradoxale de l'anxiété est la plus forte durant les premiers jours du traitement et disparaît habituellement en deux semaines.

A la suite de l'effet stimulant des antidépresseurs tricycliques, leur utilisation chez des patients agités ou présentant des symptômes concomitants de schizophrénie peut donner lieu à la survenue d'une anxiété, de sentiments d'agitation ou d'une hyperexcitation. Occasionnellement, chez des patients schizophrènes traités par antidépresseurs tricycliques, on a observé une poussée de psychose.

Chez des patients ayant des troubles affectifs cycliques traités par antidépresseurs tricycliques, on a également rapporté la survenue d'épisodes hypomaniaques et maniaques au cours d'une phase dépressive. Dans ce cas, il faut réduire la posologie d'Anafranil, ou même arrêter le traitement et passer à

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 6 de 21

l'administration d'un neuroleptique. Une fois ces épisodes surmontés, on peut reprendre une faible dose d'Anafranil si cela s'avère nécessaire.

Chez les patients prédisposés, les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer des psychoses iatrogènes (délire), surtout la nuit. Ces troubles disparaissent quelques jours après l'arrêt de l'administration du médicament.

Troubles cardiaques et vasculaires

La prudence est de rigueur lorsqu'on utilise des antidépresseurs tricycliques chez les patients atteints d'affections cardiovasculaires, surtout en cas d'insuffisance cardiovasculaire, de troubles de la conduction (par ex. bloc auriculo-ventriculaire (degré I-III)) ou d'arythmies cardiaques. Chez ces patients, il est indiqué de surveiller la fonction cardiaque et d'effectuer un ECG.

Il existe un risque dose-dépendant d'allongement de l'intervalle QT et de Torsades de pointes. Lorsqu'on utilise les doses thérapeutiques, ce risque est faible mais s'accroît en cas d'administration concomitante de substances pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de clomipramine, telles que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Il faut donc éviter l'administration concomitante de médicaments pouvant induire une accumulation de clomipramine. Il faut également éviter l'administration concomitante de médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (voir rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'hypokaliémie constitue également un facteur de risque d'allongement de l'intervalle QT et de Torsades de pointes. Il faut également la traiter avant d'instaurer le traitement par Anafranil (voir rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Il est recommandé de ne pas associer Anafranil à des ISRS, des IRSN ou à des diurétiques.

Avant d'instaurer un traitement par Anafranil, il est indiqué de contrôler la tension artérielle du patient, car les patients présentant une hypotension ou un état circulatoire labile peuvent réagir à ce médicament par une chute de tension.

En cas d'administration parentérale, il faut être particulièrement attentif à la survenue éventuelle d'une hypotension. Après une perfusion intraveineuse, il est recommandé de garder les personnes allongées pendant minimum une heure.

Syndrome sérotoninergique

Vu le risque de toxicité sérotoninergique, il est conseillé de s'en tenir aux doses recommandées et d'augmenter la posologie avec précaution en cas d'association à un autre médicament sérotoninergique. Lorsqu'on associe la clomipramine à des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS, les IRSN, les antidépresseurs tricycliques, le lithium ou la buprénorphine/les opioïdes, un syndrome sérotoninergique, peut survenir. Ce syndrome s'accompagne de symptômes tels que : hyperpyrexie, myoclonies, agitation, convulsions, délire et coma (voir rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et 4.8 Effets indésirables). Avant et après un traitement par fluoxétine, il est conseillé d'observer une période de « wash-out » de 2 à 3 semaines. En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

Convulsions

On sait que les antidépresseurs tricycliques abaissent le seuil convulsif. On utilisera donc l'Anafranil avec la plus grande prudence chez les patients présentant une épilepsie ou d'autres facteurs de prédisposition, p.ex. lésion cérébrale de toute étiologie, utilisation concomitante de neuroleptiques, sevrage d'alcool ou de médicaments présentant des propriétés anticonvulsives (p.ex. les benzodiazépines). La survenue des crises semble être un phénomène dose-dépendant. On ne peut donc pas dépasser la dose quotidienne totale recommandée d'Anafranil.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 7 de 21

Le traitement concomitant par antidépresseurs tricycliques et électrochocs ne peut s'effectuer que sous contrôle médical étroit.

Effets anticholinergiques

Vu les propriétés anticholinergiques de l'Anafranil, il faut l'administrer avec prudence aux patients ayant des antécédents d'hypertension intraoculaire ou de rétention urinaire (p.ex. affections prostatiques). Chez les patients portant des lentilles de contact, une réduction de la sécrétion lacrymale et une accumulation de sécrétions mucoïdes, dues aux propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques, peuvent induire un endommagement de l'épithélium cornéen.

Populations particulières

La prudence s'impose lorsqu'on administre des antidépresseurs tricycliques à des patients présentant des altérations rénales sévères, des affections hépatiques ou des tumeurs de la médullosurrénale (par ex. phéochromocytome, neuroblastome), en raison de la survenue éventuelle de poussées hypertensives. La prudence est également de rigueur en cas d'hyperthyroïdie ou de traitement concomitant par des extraits thyroïdiens, car dans ce cas, on peut s'attendre à une aggravation des effets cardiaques, à la suite de l'activité anticholinergique.

Chez les patients ayant des affections hépatiques, il est recommandé de mesurer régulièrement les enzymes hépatiques.

La prudence est de rigueur chez les patients ayant une constipation chronique. Les antidépresseurs tricycliques peuvent induire un iléus paralytique, surtout chez les patients âgés et grabataires.

Chez les patients âgés, les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer des psychoses pharmacogènes (délire), surtout la nuit. Ces troubles disparaissent quelques jours après l'arrêt de l'administration du médicament. Chez les sujets âgés, il est indiqué de surveiller la fonction cardiaque et d'effectuer un ECG. Un traitement prolongé par antidépresseurs tricycliques peut donner lieu à une augmentation des caries dentaires. En cas de traitement prolongé, on recommande donc des visites régulières chez le dentiste. Anafranil peut entraîner des variations de la glycémie et doit être administré avec prudence chez les patients atteints de diabète.

Des données relatives à la sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents, en ce qui concerne la croissance, la maturité et le développement cognitif et comportemental, ne sont pas disponibles.

Nombre de globules blancs

Même si l'on a observé que dans quelques cas isolés des modifications du nombre des globules blancs, il est néanmoins conseillé de contrôler régulièrement leur nombre et de vérifier la survenue de symptômes tels que fièvre et maux de gorge, particulièrement lors des premiers mois du traitement et en cas de traitement prolongé.

Anesthésie

Lorsqu'une anesthésie locale ou générale s'avère nécessaire, il faut informer l'anesthésiste que le patient prend Anafranil (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Arrêt du traitement

Il faut éviter un arrêt brutal du traitement, en raison de la survenue éventuelle d'effets indésirables. Lorsqu'on a décidé d'arrêter le traitement, il faut le faire de manière progressive, mais néanmoins le plus rapidement possible, en tenant compte du fait que l'arrêt brutal du traitement peut être associé à la survenue de certains symptômes (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Anafranil est associé à une vision floue et à d'autres affections nerveuses et psychiatriques liées, telles que somnolence, trouble de l'attention, confusion, désorientation, aggravation de la dépression, délire, etc. (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 8 de 21

Anafranil influence fortement l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'attention des patients qui reçoivent Anafranil doit être attirée sur le fait que l'administration d'Anafranil peut provoquer une somnolence, des troubles de l'attention, une confusion, une désorientation, une aggravation de la dépression et un délire. Si ces symptômes se manifestent, les patients ne peuvent pas conduire un véhicule ni utiliser des machines ou exécuter d'autres tâches qui exigent qu'ils soient vigilants. Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement peuvent être envisagés. Les patients doivent être informés du fait que l'alcool et d'autres sédatifs médicamenteux peuvent renforcer ces effets (voir rubriques 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, 4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines et 4.8 Effets indésirables).

Lactose et saccharose

Anafranil comprimés enrobés contient du lactose et du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, une intolérance au fructose, un déficit total en lactase, un déficit en sucrase/isomaltase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Interactions pharmacocinétiques

Anafranil (clomipramine) s'élimine principalement par métabolisation. La voie principale de métabolisation est la déméthylation, qui conduit à la formation du métabolite actif, la N-déméthylclomipramine. On observe ensuite une hydroxylation et une conjugaison supplémentaire, tant de la N-déméthylclomipramine que de la molécule mère. Plusieurs cytochromes P450 sont impliqués dans la déméthylation, principalement le CYP3A4, le CYP2C19 et le CYP1A2. Les deux substances actives s'éliminent par hydroxylation, catalysée par le CYP2D6.

Chez les patients présentant un phénotype de métaboliseurs rapides de la débrisoquine/spartéine, l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 peut donner lieu à une augmentation des concentrations des deux substances actives, jusqu'à des valeurs environ 3 fois supérieures, ce qui ramène ces patients au niveau observé chez des métaboliseurs lents. On s'attend à ce que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP1A2, du CYP2C19 et du CYP3A4 augmente les concentrations de clomipramine et réduise les taux de N-déméthylclomipramine, ce qui n'influence pas nécessairement la pharmacologie générale.

In vitro ($K_i = 2.2$ microM) et *in vivo*, la clomipramine est également un inhibiteur de l'activité du CYP2D6 (oxydation de la spartéine). Par conséquent, elle peut augmenter les concentrations des médicaments administrés simultanément et principalement éliminés au moyen du CYP2D6 chez les métaboliseurs rapides.

Interaction entraînant une contre-indication

Inhibiteurs de la MAO

N'administrez pas Anafranil pendant 2 semaines au moins après l'arrêt d'un traitement par inhibiteurs de la MAO (il existe un risque de symptômes graves tels que poussée hypertensive, hyperpyrexie et symptômes survenant en cas de syndrome sérotoninergique, p. ex. myoclonies, crises d'agitation, délire et coma). Les inhibiteurs de la MAO, qui sont également de puissants inhibiteurs du CYP2D6 *in vivo*, tels que le moclobémide, sont contre-indiqués en administration simultanée avec la clomipramine (voir rubrique 4.3 Contre-indications). La même chose s'applique lorsqu'un inhibiteur de la MAO est administré après un traitement par Anafranil. Dans les deux cas, Anafranil ou l'inhibiteur de la MAO doit être instauré à une dose faible qui sera augmentée de manière progressive et ses effets doivent être surveillés (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 9 de 21

Des données indiquent qu'Anafranil peut être administré à partir de 24 heures après un inhibiteur réversible de la MAO-A tel que le moclobémide. Une période de « wash-out » de 2 semaines doit toutefois être observée lorsqu'un inhibiteur de la MAO-A est administré après l'utilisation d'Anafranil.

Interactions faisant qu'une utilisation simultanée n'est pas recommandée

Les antiarythmiques

Les antiarythmiques (tels que la quinidine et la propafénone), qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2D6, ne doivent pas être associés aux antidépresseurs tricycliques.

Diurétiques

L'administration concomitante d'Anafranil et de diurétiques peut entraîner une hypokaliémie qui, à son tour, fait augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes. Par conséquent, une hypokaliémie éventuelle doit être traitée avant d'administrer Anafranil. (voir rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRS (inhibiteurs du CYP2D6), tels que la fluoxétine, la paroxétine ou la sertraline, ainsi que d'autres, comprenant des inhibiteurs du CYP1A2 et du CYP2C19 (par ex. la fluvoxamine), peuvent également augmenter les taux plasmatiques de clomipramine, et, par conséquent, induire les effets indésirables correspondants. A l'état d'équilibre, les taux sériques de clomipramine étaient environ 4 fois plus élevés à la suite de l'administration concomitante de fluvoxamine (les taux de N-déméthylclomipramine étaient environ 2 fois plus faibles) (voir rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'administration concomitante avec des ISRS peut provoquer la survenue d'effets addictifs sur le système sérotoninergique (voir « médicaments sérotoninergiques »).

Médicaments sérotoninergiques

Le syndrome sérotoninergique peut survenir lorsque la clomipramine est administrée simultanément à des médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, du lithium ou de la buprénorphine/des opioïdes (voir rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Avant et après un traitement par fluoxétine, une période de « wash-out » de deux à trois semaines est recommandée.

Interactions à prendre en compte

Interactions donnant lieu à un effet accru d'Anafranil

Terbinafine

L'administration simultanée d'Anafranil et de terbinafine, un antifongique oral et puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une exposition accrue et une accumulation de clomipramine et de son métabolite N-déméthylé. Par conséquent, en cas d'administration simultanée avec la terbinafine, une adaptation de la dose d'Anafranil peut être nécessaire.

Cimetidine

L'administration concomitante de cimetidine, un antihistaminique H₂ (un inhibiteur de plusieurs enzymes P450, y compris le CYP2D6 et le CYP3A4) peut donner lieu à une augmentation des taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques, dont il faut par conséquent réduire la posologie.

Contraceptifs oraux

On n'a démontré aucune interaction entre l'utilisation chronique d'un contraceptif oral (15 ou 30 microgrammes d'éthinylestradiol par jour) et d'Anafranil (25 mg par jour). Les œstrogènes ne sont pas reconnus comme étant des inhibiteurs du CYP2D6, l'enzyme principale impliquée dans la clairance de la

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 10 de 21

clomipramine et on ne s'attend donc à aucune interaction. Même si dans quelques cas, l'administration concomitante de fortes doses d'œstrogènes (50 microgrammes par jour) et de l'antidépresseur tricyclique imipramine a induit une augmentation des effets indésirables et de la réponse thérapeutique, la pertinence de ces cas n'est pas claire concernant l'utilisation simultanée de clomipramine et de faibles doses d'œstrogènes. En cas de traitement par de fortes doses d'œstrogènes (50 microgrammes par jour), il est conseillé de suivre étroitement la réponse thérapeutique aux antidépresseurs tricycliques. Une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire.

Antipsychotiques

L'administration concomitante de neuroleptiques (par ex. les phénothiazines) peut donner lieu à une augmentation des taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques, à un abaissement du seuil épileptique et à la survenue de convulsions. L'association avec la thioridazine peut induire des arythmies cardiaques sévères.

Méthylphénidate

Le méthylphénidate (par ex. Rilatine) peut également augmenter les concentrations des antidépresseurs tricycliques en inhibant potentiellement leur métabolisation, pouvant ainsi rendre nécessaire une réduction de la posologie des antidépresseurs tricycliques.

Valproate

L'administration simultanée de valproate et de clomipramine peut entraîner l'inhibition des enzymes CYP2C et/ou UGT, provoquant ainsi l'augmentation du taux sérique de clomipramine et de desméthylclomipramine.

Pamplemousse, jus de pamplemousse ou jus de canneberge

L'administration d'Anafranil par voie orale et la consommation simultanée de pamplemousse, de jus de pamplemousse ou de jus de canneberge (jus de cranberry) peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de clomipramine.

Interactions entraînant une réduction de l'effet d'Anafranil

Rifampicine

La rifampicine (inducteur du CYP3A et du CYP2C) peut entraîner une réduction de la concentration de clomipramine, car l'administration simultanée de médicaments dont on sait qu'ils induisent les enzymes du cytochrome P450, et en particulier le CYP3A4, le CYP2C19 et/ou le CYP1A2, peut accélérer la métabolisation d'Anafranil, entraînant ainsi une diminution de son activité.

Antiépileptiques

Les antiépileptiques (inducteurs du CYP3A et du CYP2C), tels que les barbituriques, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, peuvent provoquer une réduction de la concentration de clomipramine, car l'administration simultanée de médicaments dont on sait qu'ils induisent les enzymes du cytochrome P450, en particulier le CYP3A4, le CYP2C19 et/ou le CYP1A2, peut accélérer la métabolisation d'Anafranil, entraînant ainsi une diminution de son activité.

Fumer

Les inducteurs connus du CYP1A2 (par ex. la nicotine/les substances contenues dans la fumée de cigarettes) diminuent les concentrations plasmatiques des médicaments tricycliques. Chez les fumeurs de cigarettes, les concentrations plasmatiques de clomipramine à l'état d'équilibre étaient deux fois plus faibles que celles observées chez les non-fumeurs (aucune modification de la N-déméthylclomipramine).

Colestipol et colestyramine

L'administration simultanée de résines échangeuses d'ions, telles que la colestyramine et le colestipol,

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 11 de 21

peut faire diminuer la concentration plasmatique de clomipramine. Un étalement de l'administration de la clomipramine et de la résine de manière à ce que le médicament soit administré au moins 2 heures avant ou 4 à 6 heures après l'administration des résines est recommandé.

Millepertuis

L'administration simultanée d'Anafranil par voie orale et de millepertuis peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de clomipramine.

Interactions qui influencent l'action d'autres médicaments

Anticholinergiques

Les antidépresseurs tricycliques peuvent renforcer les effets de ces médicaments (phénothiazine, médicaments antiparkinsoniens, antihistaminiques, atropine, bipéridène) au niveau des yeux, du système nerveux central, des intestins et de la vessie.

Anti-adrénergiques

Les antidépresseurs tricycliques peuvent réduire ou supprimer l'action hypotensive de la clonidine, de la guanéthidine, de la bétanidine, de la réserpine et de la méthyldopa. Chez les patients qui nécessitent un traitement combiné avec des antihypertenseurs, des antihypertenseurs présentant un autre mode d'action doivent être utilisés (vasodilatateurs ou bêtabloquants, p. ex.).

Dépresseurs du système nerveux central

Les antidépresseurs tricycliques peuvent renforcer l'effet de l'alcool et d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central (barbituriques, benzodiazépines ou anesthésiques systémiques, p. ex.).

Sympathicomimétiques

Anafranil peut renforcer les effets cardiovasculaires de l'adrénaline, de la noradrénaline, de l'isoprénaline, de l'éphédrine et de la phényléphrine (composant d'anesthésiques locaux, p. ex.).

Les anticoagulants

Certains antidépresseurs tricycliques peuvent renforcer l'effet anticoagulant des dérivés coumariniques tels que la warfarine, probablement en inhibant leur métabolisation (CYP2C9). Il n'existe aucun élément indiquant que la clomipramine soit capable d'inhiber la métabolisation des anticoagulants tels que la warfarine. Cependant, il est conseillé de suivre étroitement les taux plasmatiques de prothrombine lorsqu'on utilise cette classe de médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes fertiles

Des études menées sur des animaux ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique). La clomipramine ne peut pas être administrée aux femmes fertiles qui n'utilisent pas de moyen de contraception, hormis si l'état clinique de la femme exige un traitement par clomipramine.

Grossesse

Les données disponibles relatives à l'utilisation de clomipramine chez les femmes enceintes et pouvant mettre en évidence un risque potentiel pour le fœtus ou des anomalies congénitales sont limitées. Des études animales ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

La clomipramine ne peut pas être utilisée pendant la grossesse, hormis si l'état clinique de la femme exige un traitement par clomipramine.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 12 de 21

Lors des premières heures ou des premiers jours, les nouveau-nés issus de mères ayant pris des antidépresseurs tricycliques jusqu'à l'accouchement ont présenté des symptômes tels que : dyspnée, léthargie, hypotension ou hypertension, tremblements/spasmes/convulsions, douleurs abdominales et excitabilité. Afin d'éviter ces symptômes, il faut, si possible, arrêter progressivement l'administration d'Anafranil au moins 7 semaines avant la date théorique de l'accouchement.

Allaitement

Etant donné que la substance active passe dans le lait maternel, l'utilisation d'Anafranil est contre-indiquée pendant la période d'allaitement, ou les mères traitées par Anafranil ne peuvent pas allaiter leur bébé.

Si la patiente allaite, l'administration d'Anafranil doit être arrêtée de manière progressive ou l'enfant doit être sevré.

Fertilité

Des données concernant la fertilité chez l'humain ne sont pas disponibles. Des données non cliniques n'indiquent pas un effet significatif sur la fertilité (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

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

Anafranil influence considérablement l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut avertir les patients traités par Anafranil que le médicament peut donner lieu à la survenue de symptômes tels que : vision trouble et autres symptômes du système nerveux central et affections psychiatriques associées, telles que somnolence, trouble de l'attention, confusion, désorientation, aggravation de la dépression, délire, etc. (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Si ces symptômes se manifestent, les patients ne peuvent ni conduire de véhicules, ni utiliser de machines, ni exécuter d'autres tâches requérant de l'attention. Il faut également avertir les patients que l'alcool et les autres médicaments ayant une action sur le système nerveux central peuvent renforcer ces effets (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une adaptation de la posologie permet de réduire l'intensité d'un certain nombre d'effets indésirables. Ces effets ne sont pas toujours liés aux taux plasmatiques du médicament ou à son dosage. En cas de survenue de réactions neurologiques ou psychiatriques sévères, il faut arrêter le traitement par Anafranil.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence, en commençant par le plus fréquent, et en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$), y compris cas isolés.

Les effets indésirables repris dans le tableau ci-après sont basés sur les résultats d'essais cliniques ainsi que sur des notifications effectuées après la mise sur le marché.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, éosinophilie et purpura
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions systémiques anaphylactiques/anaphylactoïdes incluant une hypotension

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 13 de 21

Affections endocriniennes	
Très rare	SIADH (syndrome de sécrétion anormale de l'hormone antidiurétique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Augmentation de l'appétit
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Sentiment d'agitation
Fréquent	Confusion mentale s'accompagnant de troubles de l'orientation et d'hallucinations (principalement chez les patients âgés et chez les patients parkinsoniens), anxiété, agitation, troubles du sommeil, manie, hypomanie, agressivité, aggravation de la dépression, insomnies, cauchemars, délire, dépersonnalisation
Peu fréquent	Activation des symptômes psychotiques
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges, tremblements, céphalées, myoclonies, somnolence
Fréquent	Troubles de l'élocution, paresthésies, hypertonie musculaire, dysgueusie, troubles de la mémoire, troubles de la concentration
Peu fréquent	Convulsions, ataxie
Très rare	Syndrome neuroleptique malin
Affections oculaires	
Très fréquent	Troubles de l'accommodation, vision floue
Fréquent	Mydriase
Très rare	Glaucome
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Hypotension orthostatique, tachycardie sinusale, modifications de l'ECG cliniquement non significatives chez des patients présentant un état cardiaque normal (par ex. modifications de l'onde T et du segment ST), palpitations
Peu fréquent	Arythmie cardiaque, hausse de la tension artérielle
Très rare	Troubles de la conduction cardiaque (par ex. élargissement du complexe QRS, allongement de l'intervalle QT, modifications de l'intervalle PQ, bloc de branche, Torsades de pointes, principalement chez les patients ayant une hypokaliémie)
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bâillements
Très rare	Alvéolite allergique (pneumonie) avec ou sans éosinophilie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, sécheresse buccale, constipation
Fréquent	Vomissements, troubles abdominaux, diarrhée

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 14 de 21

Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, avec ou sans ictère
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose
Fréquent	Réactions cutanées allergiques (exanthème, urticaire), photosensibilité, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Troubles mictionnels
Très rare	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Troubles de la libido, dysfonction érectile
Fréquent	Galactorrhée, augmentation du volume des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Très rare	Oedème (local ou généralisé), alopecie, hyperpyrexie
Investigations	
Très fréquent	Prise de poids
Fréquent	Elévation des transaminases
Très rare	Anomalies de l'EEG

Effets indésirables supplémentaires signalés lors de notifications spontanées

Sur la base des notifications spontanées effectuées après la mise sur le marché, les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés lors de l'administration par voie orale et/ou intramusculaire/intraveineuse d'Anafranil. Comme ces réactions ont été notifiées de manière volontaire par une population de taille imprécise, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec fiabilité.

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : syndrome sérotoninergique, trouble extrapyramidal (notamment akathisie et dyskinésie tardive).

Fréquence indéterminée : idées et comportements suicidaires.¹

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : rhabdomyolyse (comme complication du syndrome malin des neuroleptiques).

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : absence d'éjaculation, éjaculation retardée.

Investigations

Fréquence indéterminée : concentration accrue du taux de prolactine dans le sang.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : fluctuation de la glycémie.

¹ Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par clomipramine ou très vite après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 15 de 21

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : caries dentaires.

Symptômes de sevrage

Bien qu'ils n'indiquent pas une dépendance, des symptômes de sevrage surviennent fréquemment à la suite d'un arrêt brutal du traitement ou à une réduction brutale de la posologie : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, insomnie, céphalées, nervosité et anxiété (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Fractures osseuses

Des études épidémiologiques, pour la plupart chez les patients de 50 ans ou plus, démontrent un risque élevé de fractures chez les patients qui sont administrés des SSRI et des TCAs. Le mécanisme qui mène à ce risque est inconnu.

Population gériatrique

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques, neurologiques, psychiatriques et cardiovasculaires. Leur capacité à métaboliser et éliminer le médicament peut s'avérer réduite, et il existe donc un risque d'atteindre des taux plasmatiques plus élevés lorsqu'on utilise des doses thérapeutiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Remarques préliminaires

En cas de suspicion de surdosage, il faut attirer l'attention sur la nécessité d'une surveillance intensive, même s'il n'y a encore aucun symptôme. Les enfants sont plus sensibles que les adultes à un surdosage aigu par antidépresseurs tricycliques. On a signalé des cas mortels. Il faut donc éviter à tout prix la survenue d'un surdosage chez l'enfant et, le cas échéant, le traiter avec une extrême prudence.

Symptômes

Les premiers symptômes d'une intoxication par antidépresseurs tricycliques sont généralement des réactions anticholinergiques sévères, survenant environ 1/2 heure à 2 heures après la prise du médicament. La gravité de l'intoxication par antidépresseurs tricycliques dépend de différents facteurs tels que la quantité de médicament ingérée, le temps écoulé entre la prise et le début du traitement, et l'âge du patient.

Les signes et symptômes d'un surdosage par Anafranil sont semblables à ceux décrits avec les autres antidépresseurs tricycliques. Les anomalies cardiaques et les troubles neurologiques constituent les principales complications. Chez l'enfant, l'ingestion accidentelle d'une quantité quelconque est à considérer comme étant sévère et potentiellement fatale.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 16 de 21

En général, les symptômes apparaissent 4 heures après la prise et culminent après 24 heures. Etant donné la résorption ralentie (effet anticholinergique), la longue demi-vie et le cycle entérohépatique du médicament, le patient court un risque éventuel pendant les 4 à 6 jours suivant la prise.

Les symptômes suivants peuvent se manifester :

Système nerveux central :

Somnolence, stupeur, coma, ataxie, inquiétude, agitation, hyperréflexie, rigidité musculaire, mouvements athétoïdes ou choréo-athétoïdes, convulsions. De plus, on peut observer les symptômes propres au syndrome sérotoninergique (par ex. hyperpyrexie, myoclonies, délire et coma).

Système cardio-vasculaire :

Hypotension, tachycardie, arythmies (incluant des Torsades de pointes), allongement de l'intervalle QT, troubles de la conduction, choc, décompensation cardiaque ; dans de très rares cas, arrêt cardiaque.

Autres :

Dépression respiratoire, cyanose, vomissements, fièvre, mydriase, transpiration, oligurie ou anurie.

De rares cas de pharmacobézoard, de gravité variable, y compris d'issue fatale, ont été rapportés en association avec un surdosage d'Anafranil à libération prolongée. Le pharmacobézoard peut être radio-opaque, facilitant la confirmation radiologique (radiographie ou tomодensitométrie) mais ne peut pas exclure le diagnostic. La formation de pharmacobézoard peut provoquer une libération et une absorption lentes mais continues de la clomipramine qui peut conduire à des complications de surdosage, y compris la mort, des heures après l'ingestion du médicament.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique ; le traitement est symptomatique et de soutien.

Il faut hospitaliser toute personne chez qui l'on suspecte un surdosage par Anafranil, et la surveiller étroitement pendant minimum 72 heures. Cette mesure s'applique particulièrement aux enfants.

Après une administration orale, il faut tenter d'éliminer le médicament de l'organisme dès que possible, en induisant des vomissements et/ou en effectuant un lavage gastrique, si le patient est conscient.

Si le patient est inconscient, il faut maintenir les voies respiratoires libres par intubation endotrachéale avant de procéder au lavage gastrique. De nouveau, il ne faut pas induire de vomissements chez un patient inconscient. On recommande la prise de ces mesures jusque dans les 12 heures (ou même plus) suivant la prise d'un surdosage, car l'effet anticholinergique du médicament peut ralentir la vidange gastrique.

L'administration de charbon actif peut contribuer à empêcher l'absorption du médicament.

Le traitement symptomatique repose sur les techniques modernes de soins intensifs, incluant une détermination continue de la fonction cardiaque, des gaz sanguins et des électrolytes et, si nécessaire, la prise de mesures d'urgence telles qu'une thérapie anticonvulsive, la respiration artificielle et la réanimation.

Etant donné qu'on a observé que la physostigmine peut induire une bradycardie, une asystolie et la survenue de crises, son utilisation est contre-indiquée pour traiter un surdosage par Anafranil.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces, vu les faibles concentrations plasmatiques de clomipramine.

Le traitement initial de pharmacobézoard est un lavage gastrique et charbon actif. Etant donné qu'un lavage gastrique peut être inefficace et pourrait augmenter les concentrations systémiques du médicament, il faudrait envisager l'élimination physique de la pharmacobézoard par endoscopie ou chirurgie chez des patients sélectionnés. Etant donné que ces cas sont rares, les données cliniques sont insuffisantes concernant le traitement optimal qui devrait prendre en compte la taille et l'emplacement de la pharmacobézoard, les symptômes et la condition du patient et les concentrations médicamenteuses.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 17 de 21

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseur tricyclique. Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et préférentiellement de la sérotonine (Code ATC : N06A A04).

La substance active contenue dans Anafranil est la clomipramine, un antidépresseur tricyclique doté de propriétés sédatives.

La propriété principale d'Anafranil est vraisemblablement sa capacité à inhiber la recapture neuronale de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT) libérées au niveau de la fente synaptique ; l'élément dominant de cette activité consiste en l'inhibition de la recapture de la 5-HT. Un autre élément caractéristique de l'Anafranil est son large spectre d'activité pharmacologique, qui inclut des propriétés alpha 1-adrénolytiques, anticholinergiques, antihistaminiques et antisérotoninergiques (blocage des récepteurs de la 5-HT).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Résorption

La clomipramine est complètement résorbée au niveau du tractus gastro-intestinal.

Après l'administration d'une dose unique de comprimé enrobé 25 mg et de comprimé à libération prolongée 75 mg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne de clomipramine était, respectivement, de 63,37 ± 12,71 ng/ml (T_{max} 4,83 ± 0,39 heure) et de 32,55 ± 8,10 (T_{max} 9,00 ± 1,81 heure).

La biodisponibilité systémique de la forme inchangée de la clomipramine est réduite d'environ 50% par un métabolisme de premier passage hépatique, donnant lieu à la formation de N-déméthylclomipramine, le métabolite actif. La prise de nourriture n'influence pas de manière notable la biodisponibilité de la clomipramine. Seule le début de la résorption peut s'avérer légèrement ralentie, et le délai nécessaire pour l'obtention du pic peut donc être légèrement allongé. Les comprimés enrobés et les comprimés à libération prolongée sont bio-équivalents en ce qui concerne la quantité résorbée.

En cas d'administration orale de doses journalières constantes d'Anafranil, les concentrations plasmatiques de clomipramine à l'état d'équilibre varient fortement d'un patient à l'autre. Lors du traitement de la dépression, la prise de la dose standard recommandée (à savoir 75 mg, administrés à raison d'un comprimé enrobé d'Anafranil 25 mg 3 fois par jour ou d'un comprimé Anafranil Retard Divitabs une fois par jour) donne lieu à l'obtention de concentrations à l'état d'équilibre variant entre 20 et 175 ng/ml.

A l'état d'équilibre, les concentrations du métabolite actif, la N-déméthylclomipramine, évoluent selon le même profil. Pour une dose d'Anafranil de 75 mg par jour, ces concentrations sont cependant 40 à 85% plus élevées que celles de la clomipramine.

Après administration intramusculaire ou intraveineuse répétée de 50 à 150 mg d'Anafranil par jour, les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteints au cours de la seconde semaine de traitement. Ces valeurs varient entre < 15 et 447 ng/ml pour la clomipramine et entre < 15 et 669 ng/ml pour la N-déméthylclomipramine, qui présente également une activité pharmacologique.

Distribution

Le taux de liaison de la clomipramine aux protéines plasmatiques est de 97,6%. Le volume de distribution est d'environ 12 à 17 l/kg de poids corporel. Au niveau du liquide céphalo-rachidien, la concentration s'élève à environ 2% de la concentration plasmatique. Dans le lait maternel, on retrouve des concentrations de clomipramine comparables aux concentrations plasmatiques. La clomipramine traverse le placenta.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 18 de 21

Biotransformation

Par déméthylation, la clomipramine se transforme principalement en N-déméthylclomipramine, le métabolite actif. La N-déméthylclomipramine peut se former par l'intermédiaire de plusieurs enzymes P450, principalement le CYP3A4, le CYP2C19 et le CYP1A2. La clomipramine et la N-déméthylclomipramine sont hydroxylées en 8-hydroxy-clomipramine et en 8-hydroxy-N-déméthylclomipramine. L'activité de ces métabolites 8-hydroxylés n'est pas déterminée *in vivo*. La clomipramine subit également une hydroxylation en position 2, et la N-déméthylclomipramine peut ensuite subir une déméthylation supplémentaire pour former la didéméthylclomipramine. Les métabolites 2- et 8-hydroxy s'éliminent principalement par voie urinaire, sous forme glucuronoconjuguée. L'élimination des substances actives, la clomipramine et la N-déméthylclomipramine, est catalysée par le CYP2D6, par la formation de 2- et 8-hydroxy-clomipramine.

Elimination

Le temps moyen de demi-vie plasmatique de la clomipramine est de 21 heures (12 à 36 h.). Celui de la déméthylclomipramine s'élève à 36 heures.

Environ 2/3 d'une dose unique de clomipramine sont excrétés sous forme de conjugués hydrosolubles dans les urines et environ 1/3 dans les selles. Les quantités de clomipramine et de déméthylclomipramine s'éliminant par voie urinaire sous forme inchangée, s'élèvent respectivement à environ 2% et 0,5% de la dose administrée.

Après administration intramusculaire et intraveineuse, la clomipramine s'élimine du plasma avec un temps moyen de demi-vie terminale de respectivement 25 heures (20 à 40 heures) et de 18 heures.

Nourriture

La prise de nourriture n'influence pas de manière significative la pharmacocinétique de la clomipramine. Un léger ralentissement au début de l'absorption peut être observé lors de l'administration d'Anafranil avec de la nourriture.

Linéarité/non-linéarité

Le médicament présente une part de pharmacocinétique proportionnelle pour la plage de doses de 25 à 150 mg.

Effet de l'âge

Chez les patients âgés, la clomipramine possède une clairance relativement faible, par rapport aux patients adultes jeunes. Il a été signalé qu'un état d'équilibre thérapeutique est atteint à des doses plus faibles que celles mentionnées pour les patients d'âge moyen. La clomipramine doit être administrée avec prudence chez les patients âgés.

Trouble de la fonction rénale

Il n'existe pas de rapports spécifiques relatifs à la pharmacocinétique du médicament chez les patients dont la fonction rénale est réduite. Bien que le médicament soit excrété sous forme de métabolites inactifs dans l'urine et les selles, l'accumulation de métabolites inactifs peut entraîner l'accumulation du médicament original et de son métabolite actif. En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, il est recommandé de contrôler le patient pendant le traitement.

Trouble de la fonction hépatique

La clomipramine est largement métabolisée dans le foie par le CYP2D6, le CYP3A4, le CYP2C19 et le CYP1A2. L'insuffisance hépatique peut influencer la pharmacocinétique. Chez les patients dont la fonction hépatique est réduite, la clomipramine doit être administrée avec prudence.

Sensibilité ethnique

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 19 de 21

Bien que l'impact de la sensibilité ethnique et de la race sur la pharmacocinétique de la clomipramine n'ait pas été étudié de manière détaillée, le métabolisme de la clomipramine et de son métabolite actif est déterminé par des facteurs génétiques qui entraînent une métabolisation modérée et approfondie du médicament et de son métabolite. Le métabolisme de la clomipramine parmi la population blanche ne peut pas être extrapolé à la population asiatique, en particulier japonaise et chinoise, en raison des différences nettes au niveau du métabolisme de la clomipramine entre ces deux groupes ethniques de la population.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'indiquent pas un risque spécial pour les personnes. Ces données proviennent d'études conventionnelles dans le domaine de la pharmacologie de sécurité, de la toxicité par administration répétée, de la génotoxicité, du potentiel carcinogène et de la toxicité sur la reproduction et sur le développement.

Toxicité par administration répétée

Une phospholipidose et des modifications testiculaires considérées comme des effets secondaires en cas de phospholipidose, souvent associées avec des liaisons tricycliques, ont été observées chez des rats avec du chlorhydrate de clomipramine, à des doses plus de dix fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain (MRHD). La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Reprotoxicité

Aucun effet néfaste sur les performances reproductives, y compris la fertilité masculine et féminine, n'a été observé chez les rats à des doses orales atteignant 24 mg/kg. Le chlorhydrate de clomipramine présente des preuves de toxicité pour l'embryon, à savoir létalité embryonnaire et retard de croissance, lors d'études chez des rats et des souris (soit des doses 5 à 10 fois supérieures à la MRHD orale, à savoir 5 mg/kg sur une base mg/kg), mais par lors d'études chez des lapins. Les marges de sécurité en ce qui concerne la létalité embryonnaire accrue sont basées sur une dose administrée égale à 2,5 fois la MHRD orale.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les souris, les rats et les lapins à des doses jusqu'à 100, 50 et 60 mg/kg.

Mutagénicité

Différents tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* ont été réalisés et aucune activité mutagène du chlorhydrate de clomipramine n'a été observée.

Carcinogénicité

L'administration de chlorhydrate de clomipramine à des souris et des rats pendant 104 semaines n'a mis en évidence aucune carcinogénicité à des niveaux de dose de 16 à 20 fois supérieurs à la MRHD orale estimée de 5 mg/kg, sur une base mg/kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Anafranil 10 mg comprimés enrobés

Lactose, glycérol, amidon de maïs, stéarate de magnésium, gélatine, talc, hypromellose, dioxyde de titane (E171), copolyvidone, cellulose microcristalline, macrogol, polyvidone, oxyde de fer (E172), saccharose.

Anafranil 25 mg comprimés enrobés

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 20 de 21

Dioxyde de silicium colloïdal, acide stéarique, lactose, glycérol, amidon, stéarate de magnésium, talc, hypromellose, dioxyde de titane (E171), copolyvidone, cellulose microcristalline, macrogol, polyvidone, oxyde de fer (E172), saccharose.

Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée

Dioxyde de silicium colloïdal, hydrogénophosphate de calcium, stéarate de calcium, polyacrylate, hypromellose, oxyde de fer (E172), huile de ricin hydrogénée macrogol, talc, dioxyde de titane (E171).

Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable

Glycérol, eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Incompatibilité connue : solution injectable d'Anafranil avec solution injectable de diclofenac.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Anafranil 10 mg comprimés enrobés et Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée : pas de précautions particulières de conservation.

Anafranil 25 mg comprimés enrobés : conserver à l'abri de l'humidité.

Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable : conserver à température ambiante (15°C-25°C) et à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Anafranil 10 mg comprimés enrobés : plaquette contenant 30, 120 et 150 comprimés enrobés.

Anafranil 25 mg comprimés enrobés : plaquette contenant 30, 120 et 150 comprimés enrobés + Doses unitaires (Unit Doses).

Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée : plaquette contenant 42 comprimés sécables à libération prolongée + Doses unitaires (Unit Doses).

Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable : emballages contenant 10 et 50 (emballage hospitalier) ampoules pour injection intraveineuse (perfusion).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna (BO)
Italie

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	Anafranil 10 mg comprimés enrobés Anafranil 25 mg comprimés enrobés Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Page 21 de 21

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Anafranil 10 mg comprimés enrobés : BE056007.

Anafranil 25 mg comprimés enrobés : BE056016.

Anafranil Retard Divitabs 75 mg comprimés à libération prolongée : BE153027.

Anafranil 25 mg/2 ml solution injectable : BE056025.

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

Date de première autorisation : 1/06/1969.

Date de dernier renouvellement : 17/02/2006.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2025