

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}
TARO-CLOMIPRAMINE

comprimés de chlorhydrate de clomipramine

Comprimés à 25 mg et à 50 mg, voie orale

USP

Antidépresseur/anti-obsessionnel

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario)
L6T 1C1

Date d'homologation initiale :
20 mars 2020

Date de révision : 17 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277420

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications, 1.1 Enfants	2023-10
2 Contre-indications	2023-10
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2023-10
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2023-10
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	2023-10
7 Mises en garde et précautions, Endocrinologie et métabolisme	2023-10
7 Mises en garde et précautions, Hématologie	2023-10
7 Mises en garde et précautions, Musculo-squelettique	2023-10
7 Mises en garde et précautions, Système nerveux	2023-10
7 Mises en garde et précautions, Ophtalmologie	2023-10
7 Mises en garde et précautions, Considérations périopératoires	2023-10
7 Mises en garde et précautions, Psychiatrie	2023-10
7 Mises en garde et précautions, Peau	2023-10
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	2023-10
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2023-10

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIES.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	6
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	7
4 DOSAGE ET ADMINISTRATION.....	8

4.1	Considérations posologiques	8
4.2	Posologie recommandée et modification posologique	9
4.4	Administration.....	12
4.5	Dose oubliée.....	12
5	SURDOSAGE.....	12
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	15
7.1	Populations particulières	24
7.1.1	Femmes enceintes	24
7.1.2	Allaitement.....	24
7.1.3	Enfants	25
7.1.4	Personnes âgées	25
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	25
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	25
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	26
8.5	Effets Indésirables Observés Après La Mise En Marché.....	29
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
9.1	Interactions médicamenteuses graves	30
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	30
9.3	Interactions médicament-comportement.....	31
9.4	Interactions médicament-médicament	32
9.5	Interactions médicament-aliment	36
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	37
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire	37
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	37
10.1	Mode d'action	37
10.2	Pharmacodynamie	37
10.3	Pharmacocinétique	39
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	41
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
14 ESSAIS CLINIQUES.....	42
14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	42
15 MICROBIOLOGIE.....	44
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	44
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	46
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARO-CLOMIPRAMINE (chlorhydrate de clomipramine) est indiqué dans :

- Le traitement de la dépression. TARO-CLOMIPRAMINE semble également doté d'un léger effet sédatif qui peut être utile dans le soulagement de l'anxiété qui accompagne souvent la dépression.
- 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 TARO-CLOMIPRAMINE (p. ex. pendant plus de 10 semaines) n'a pas été systématiquement évaluée dans les études contrôlées par placebo. Le médecin qui envisage de prescrire TARO-CLOMIPRAMINE pour une longue période doit réévaluer périodiquement l'efficacité à long terme du médicament, au cas par cas (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.1 Enfants

Dépression

Pédiatrie (<18 ans) :

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour usage pédiatrique chez les enfants de moins de 10 ans. ([3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Aggravation clinique et risque de suicide](#))

Trouble obsessionnel-compulsif

Pédiatrie (<10 ans) :

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour usage pédiatrique chez les enfants de moins de 10 ans.

Enfants (10 à 17 ans) : Peu d'information est disponible pour l'usage TARO-CLOMIPRAMINE chez les enfants âgés de 10 à 17 ans, par conséquent, l'utilisation TARO-CLOMIPRAMINE n'est pas recommandée pour cette population. Les effets à long terme TARO-CLOMIPRAMINE sur la croissance et le développement des enfants n'ont pas été déterminés. ([voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Trouble obsessionnel-compulsif](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des

différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Dépression, Patients âgés ou affaiblis](#); [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Trouble obsessionnel-compulsif, Patients âgés ou affaiblis](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TARO-CLOMIPRAMINE (chlorhydrate de clomipramine) est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à d'autres antidépresseurs tricycliques appartenant au groupe des dibenzazépines, ou à l'un des autres ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicamenteux, ou tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Conjointement avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), ni dans les quatorze jours précédant ou suivant l'administration d'un IMAO (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)). Chez les patients traités par des IMAO et des antidépresseurs tricycliques, on a signalé des crises hypertensives, de l'hyperactivité, de l'hyperthermie, de la spasticité, des convulsions graves ou un coma et le décès. (Voir [4.1 Considérations posologiques](#) [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique](#); et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

L'administration d'TARO-CLOMIPRAMINE à un patient traité avec du linézolide ou du bleu de méthylène par voie intraveineuse est également contre-indiquée en raison d'un risque accru de syndrome sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

- Durant la phase aiguë de rétablissement après un infarctus du myocarde et en présence d'une insuffisance cardiaque congestive aiguë.
- Chez les patients présentant des lésions hépatiques ou rénales, ou chez les patients ayant des antécédents de dyscrasies sanguines.
- Chez les patients atteints de glaucome, car les effets atropiniques du médicament peuvent aggraver cette affection.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Appareil cardiovasculaire : On a signalé que les antidépresseurs tricycliques, (ATC) particulièrement à fortes doses, produisaient une tachycardie sinusale, des altérations du temps de conduction et des arythmies. Quelques cas de décès imprévus sont survenus chez des patients atteints de 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 TARO-CLOMIPRAMINE à des patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires, en particulier d'insuffisance cardiovasculaire, de troubles de la conduction (p. ex. bloc auriculoventriculaire de grade I à III) ou d'autres arythmies, de même qu'à des patients présentant une labilité circulatoire ou à des personnes âgées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

Effets anticholinergiques : En raison de ses propriétés anticholinergiques, TARO-CLOMIPRAMINE doit être administré avec prudence quand la tension oculaire est élevée et en présence d'un glaucome à angle fermé ou de rétention urinaire, en particulier chez les patients atteints d'une hypertrophie de la prostate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie](#)).

Système endocrinien et métabolisme : La prudence s'impose quand on prescrit TARO-CLOMIPRAMINE 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 pour la thyroïde (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#)).

Crises convulsives : Comme les antidépresseurs tricycliques sont connus pour abaisser le seuil épiléptogène, on doit faire preuve d'une extrême prudence quand on administre TARO-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 épiléptogène. Il semble que la survenue de crises convulsives dépend de la dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique](#)).

Aggravation clinique et risque de suicide : Risque accru d'automutilation, de faire du mal à autrui, de pensées et de comportements suicidaires avec la prise d'antidépresseurs. Surveiller de près tous les patients traités par des antidépresseurs pour déceler une aggravation clinique et l'émergence de pensées et de comportements suicidaires ou de type agitation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie, Aggravation clinique et risque de suicide](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie d'TARO-CLOMIPRAMINE (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'TARO-CLOMIPRAMINE doit être fractionnée et administrée aux repas afin de réduire les effets gastro-intestinaux.
- Vu les longues demi-vies d'élimination d'TARO-CLOMIPRAMINE 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.

Troubles cardiaques

- Avant le début d'un traitement par TARO-CLOMIPRAMINE, il faut réaliser une évaluation cardiaque, y compris une mesure de la tension artérielle et des examens électrocardiographiques, (ECG) en particulier chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

Signes d'intolérance et de toxicité

- Les symptômes cliniques d'une intolérance (en particulier la somnolence, les étourdissements et l'hypotension orthostatique) doivent indiquer au professionnel de la santé la nécessité de réduire la posologie. Voir aussi [5 SURDOSE](#).
- Le meilleur indice d'une toxicité imminente consécutive à des doses très élevées d'TARO-CLOMIPRAMINE est le prolongement du complexe QRS ou des intervalles QT à l'électrocardiogramme (ECG). Le prolongement de l'espace PR est également significatif, mais moins étroitement corrélé avec les taux plasmatiques du médicament.
- En cas d'événements indésirables graves, il faut réduire la dose ou modifier le traitement.

Passage d'un patient d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) à un autre destiné à traiter des troubles mentaux ou inversement

- Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO utilisé pour traiter des troubles mentaux et l'instauration d'un traitement par d'TARO-CLOMIPRAMINE. À l'inverse, il faut attendre au moins 14 jours après l'arrêt d' d'TARO-CLOMIPRAMINE avant l'instauration d'un IMAO utilisé pour traiter des troubles mentaux (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Utilisation d'TARO-CLOMIPRAMINE en concomitance avec d'autres IMAO, comme le linézolide ou le bleu de méthylène

- Il ne faut pas instaurer TARO-CLOMIPRAMINE chez un patient traité par du linézolide ou du bleu de méthylène administré par voie intraveineuse, car il existe un risque accru de syndrome sérotoninergique. Chez un patient qui nécessite un traitement plus urgent d'une affection psychiatrique, d'autres interventions, y compris l'hospitalisation, doivent être envisagés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- Dans certains cas, un patient déjà traité par TARO-CLOMIPRAMINE peut nécessiter un traitement urgent par le linézolide ou le bleu de méthylène par voie intraveineuse. Si des solutions de rechange acceptables au traitement par le linézolide ou le bleu de méthylène par voie intraveineuse ne sont pas disponibles et que l'on juge que les avantages potentiels du traitement par le linézolide ou le bleu de méthylène par voie intraveineuse l'emportent sur les risques de syndrome sérotoninergique chez un patient donné, il faut arrêter rapidement le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE et administrer le linézolide ou le bleu de méthylène par voie intraveineuse. Le patient doit être surveillé pour détecter les symptômes du syndrome sérotoninergique pendant deux semaines ou jusqu'à 24 heures après la dernière dose de linézolide ou de bleu de méthylène par voie intraveineuse, selon la première éventualité. Le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE peut être repris 24 heures après la dernière dose de linézolide ou de bleu de méthylène administré par voie intraveineuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique](#)).
- Le risque d'administration de bleu de méthylène par voie non intraveineuse (comme par voie orale ou par injection locale) ou à des doses intraveineuses beaucoup plus faibles que 1 mg/kg avec TARO-CLOMIPRAMINE n'est pas clair. Le médecin doit néanmoins être conscient de la possibilité de symptômes émergents du syndrome sérotoninergique lors d'une telle utilisation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique](#)).

Surveiller pour déceler l'agitation et les tendances suicidaires

- Une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risque de comportement suicidaire est recommandée chez les patients de tout âge, en particulier lors de l'instauration du traitement ou lors de toute modification de la dose ou du schéma posologique. Il faut notamment être à l'affût de tout changement comportemental et émotif de type agitation. (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie, Aggravation clinique et risque de suicide](#))

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dépression

Dose initiale

Adultes

Il est recommandé d'amorcer le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE 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 quotidienne 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.

Patients âgés ou affaiblis

En général, des posologies inférieures sont recommandées pour 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.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants (< 18 ans).

Dose 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

Dose initiale

Adultes

Chez les patients atteints de troubles obsessionnels-compulsifs, amorcer le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE 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 (10 to 17 ans)

On dispose de renseignements limités sur l'utilisation de TARO-CLOMIPRAMINE chez les enfants âgés de 10 à 17 ans. Chez ce groupe d'âge, 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.

Enfants (< 10 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants (< 10 ans).

Personnes âgés ou affaiblis

En général, des posologies inférieures sont recommandées pour 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 (10 to 17 ans))

Durant la phase de prolongation d'études cliniques à double insu sur le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE 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 le chlorhydrate de clomipramine 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.

Enfants (< 10 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants (< 10 ans).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450

Lorsqu'on utilise de façon concomitante des agents de la classe des presseurs tricycliques (TCA) (qui comprend TARO-CLOMIPRAMINE) avec des médicaments pouvant inhiber les isozymes 2D6 du cytochrome P450 (p. ex. la fluoxétine), il peut être nécessaire d'administrer des doses plus faibles que celles habituellement prescrites pour l'antidépresseur tricyclique ou l'autre médicament. De plus, lorsqu'un de ces médicaments est retiré du traitement concomitant, il

faudra peut-être augmenter la dose d'antidépresseur tricyclique. Il est souhaitable de surveiller les taux plasmatiques d'antidépresseur tricyclique chaque fois qu'un agent de la classe des antidépresseurs tricycliques, y compris TARO-CLOMIPRAMINE, doit être administré conjointement avec un autre médicament connu pour être un inhibiteur des isozymes 2D6 du cytochrome P450 (ou des isozymes 1A2 du cytochrome P450). Voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#).

Inducteurs du CYP3A et du CYP2C

Les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A et de l'isoenzyme CYP2C, comme la rifampicine ou les anticonvulsivants (p. ex. les barbituriques, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne), peuvent diminuer les concentrations de clomipramine, puisque l'administration concomitante de médicaments est connue pour induire les enzymes du cytochrome P450, en particulier l'isoenzyme CYP3A4 et l'isoenzyme CYP2C19, qui peuvent accélérer le métabolisme et diminuer l'efficacité TARO-CLOMIPRAMINE.

4.4 Administration

Les comprimés TARO-CLOMIPRAMINE doivent être avalées entières, par voie orale. On ne doit pas les briser, les mâcher ou les écraser. TARO-CLOMIPRAMINE peut être pris avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, lui demander de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel.

5 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.

Des décès sont survenus à la suite d'un surdosage délibéré ou accidentel 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.

Signes et symptômes de 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 signes et 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 signes et symptômes peuvent comprendre les suivants : somnolence, stupeur, ataxie, vomissements, cyanose, agitation, délire, transpiration abondante, hyperréflexie, raideur musculaire, mouvements athétosiques et choréiques et convulsions. Une hyperthermie, une mydriase, une oligurie ou une anurie, une paralysie intestinale et vésicale, et une 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.

L'administration de charbon activé peut contribuer à réduire l'absorption du médicament. Les vomissements sont contre-indiqués. Ne pas faire vomir Comme TARO-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 de chlorhydrate de clomipramine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à 25 mg et à 50 mg	Amidon de maïs pré-gélatinisé, dioxyde de silice colloïdal et stéarate de magnésium

L'enveloppe de la capsule dosée à 25 mg contient les composants suivants : oxyde de fer noir, D&C Jaune n^o 10, FD&C Bleu n^o 2, FD&C Rouge n^o 3, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, gélatine, encre noire SW-9008 et encre noire SW-9010.

L'enveloppe de la capsule dosée à 50 mg contient les composants suivants : oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, gélatine, encre noire SW-9008 et encre noire SW-9010.

L'encre noire SW-9008 contient les composants suivants : gomme laque, alcool déshydraté, alcool

isopropylique, alcool butylique, propylèneglycol, eau purifié, solution d'ammoniaque forte, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir.

L'encre noire SW-9010 contient les composants suivants : gomme laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylèneglycol, eau purifié, solution d'ammoniaque forte, et oxyde de fer noir.

TARO-CLOMIPRAMINE (chlorhydrate de clomipramine) à 25 mg : capsule de gélatine dure, de taille 2, capuchon bleu foncé et corps bleu clair. Inscription « CLOM 25 » imprimée à l'encre noire sur le capuchon et le corps. Contient de la poudre blanche libre.

TARO-CLOMIPRAMINE (chlorhydrate de clomipramine) à 50 mg : capsule de gélatine dure, de couleur jaune et opaque, de taille 1. Inscription « CLOM 50 » imprimée à l'encre noire sur le capuchon et le corps. Contient de la poudre blanche libre.

Toutes les teneurs sont offertes en flacons de de 30 ou 90 capsules.

Il est à noter que TARO-CLOMIPRAMINE n'est pas offert dans la teneur de 10 mg. Des doses initiales fractionnées plus faibles et de petites modifications posologiques nécessaires chez les enfants et les personnes âgées peuvent être obtenues en utilisant la teneur de 10 mg d'autres marques de clomipramine.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Appareil cardiovasculaire

TARO-CLOMIPRAMINE est contre-indiqué durant la phase aiguë de rétablissement faisant immédiatement suite à un infarctus du myocarde ou en cas de maîtrise insuffisante d'une décompensation cardiaque.

Une extrême prudence est recommandée lorsqu'TARO-CLOMIPRAMINE est administré :

- chez les patients présentant une maladie thyroïdienne ou chez ceux qui prennent des médicaments pour la thyroïde, en raison du risque de toxicité cardiovasculaire, y compris des arythmies;
- chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire.

Il a été signalé que les antidépresseurs tricycliques, particulièrement à fortes doses, produisaient une tachycardie sinusale, des altérations du temps de conduction, des arythmies et de l'hypotension grave. Des arythmies cardiaques et une hypotension grave peuvent également survenir à des doses normales chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire. L'action hypotensive d'TARO-CLOMIPRAMINE peut en outre être néfaste aux patients qui présentent des troubles cardiovasculaires. 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. Une surveillance de la fonction cardiaque et de l'ECG est indiquée chez ces patients ainsi que chez les personnes âgées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Quelques cas de décès inattendus ont été rapportés chez des patients souffrant de troubles cardiovasculaires. Des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux ont également été rapportés avec des médicaments de cette classe (voir [8.2 Effets indésirables des essais cliniques, Troubles cardiaques](#)). Par conséquent, TARO-CLOMIPRAMINE doit être administré avec une extrême prudence aux patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires, en particulier ceux présentant une insuffisance cardiovasculaire, des troubles de la conduction (par exemple, un bloc auriculo-ventriculaire de grade I à III) ou d'autres arythmies, ceux présentant une labilité circulatoire et les patients âgés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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. 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 TARO-CLOMIPRAMINE et utiliser TARO-CLOMIPRAMINE avec prudence lorsqu'il est associé à des ISRS ou à des diurétiques.

Des anomalies électrocardiographiques ont été observées chez des patients recevant TARO-CLOMIPRAMINE. 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.

Effets dentaires

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

Dépendance et tolérance

Symptômes de sevrage : Divers symptômes ont été notés en association avec l'arrêt soudain du traitement par TARO-CLOMIPRAMINE, dont étourdissements, nausées, vomissements, céphalée, malaises, troubles du sommeil, hyperthermie et irritabilité. Une aggravation de l'état mental peut également survenir. Bien que les effets du retrait d'TARO-CLOMIPRAMINE 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.

Conduite d'véhicules et utilisation de machines

Puisqu' TARO-CLOMIPRAMINE 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.

Endocrinologie et métabolisme

La prudence s'impose quand on prescrit TARO-CLOMIPRAMINE à des patients présentant une hyperthyroïdie ou recevant un médicament thyroïdien. ([3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, système endocrinien et métabolisme](#)) Dans de rares cas, des arythmies cardiaques passagères sont survenues chez des patients recevant de façon concomitante d'autres antidépresseurs tricycliques et un médicament pour la thyroïde.

Comme c'est le cas de certains autres médicaments psychothérapeutiques, TARO-CLOMIPRAMINE entraîne une hausse des taux de prolactine. Les expériences réalisées sur des cultures tissulaires indiquent que chez l'être humain, environ le tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, ce qui pourrait être un facteur important si l'on envisage de prescrire TARO-CLOMIPRAMINE 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. Une augmentation des néoplasmes mammaires a été observée chez des rongeurs après l'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'oncogénèse mammaire. Les données rassemblées jusqu'ici sont trop limitées pour être concluantes.

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

Hyponatrémie : Une hyponatrémie est survenue à la suite d'un traitement par la clomipramine [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché Troubles du métabolisme et de la nutrition](#). Dans de nombreux cas, l'hyponatrémie semble être le résultat d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Les patients âgés peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie avec les d'antidépresseurs dotés de propriétés sérotoninergiques. De plus, les patients qui prennent des diurétiques ou qui présentent une déplétion volumique peuvent être exposés à un plus grand risque. En cas d'hyponatrémie symptomatique, il convient d'arrêter le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE et de prendre les mesures médicales qui s'imposent. Au nombre des signes et des symptômes d'hyponatrémie possible figurent les suivants : céphalées, difficultés de concentration, troubles de mémoire, confusion, faiblesse et instabilité, laquelle peut occasionner des chutes. Des cas plus graves ou aigus comprennent les hallucinations, la syncope, les crises convulsives, le coma, l'arrêt respiratoire et la mort.

Lactose : TARO-CLOMIPRAMINE contient du monohydrate de lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce produit.

Appareil gastro-intestinal

Les effets indésirables les plus fréquents d'TARO- CLOMIPRAMINE comprennent des effets anticholinergiques, notamment des effets sur l'appareil gastro-intestinal, comme la sécheresse de la bouche et la constipation.

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.

Hématologie

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 TARO-CLOMIPRAMINE 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 TARO-CLOMIPRAMINE.

Puisqu'TARO-CLOMIPRAMINE se lie fortement aux protéines sériques, l'administration d'TARO-CLOMIPRAMINE à des patients prenant d'autres médicaments qui se lient fortement aux protéines (p. ex. la warfarine et la digoxine) peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut entraîner des effets indésirables (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Inversement, des médicaments à forte liaison protéique pourraient déplacer TARO-CLOMIPRAMINE liée aux protéines et entraîner des effets indésirables. Par conséquent, la prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

TARO-CLOMIPRAMINE est contre-indiqué chez les patients présentant des lésions hépatiques ou rénales (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

À l'occasion, le chlorhydrate de clomipramine a été associé à des élévations des valeurs sériques SGOT (AST) et SGPT (ALT), élévations qui pourraient être importantes sur le plan clinique (valeurs plus de 3 fois supérieures à la limite supérieure de la 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.

Système immunitaire

Si une réaction cutanée allergique survient, il faut interrompre le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE.

Surveillance et essais de laboratoire

Avant de commencer le traitement, il est conseillé de vérifier la tension artérielle du patient, car les personnes souffrant d'hypotension ou d'une circulation labile peuvent réagir au médicament par une chute de la tension artérielle. Des mesures régulières de la pression artérielle doivent être effectuées chez les patients sensibles. L'hypotension orthostatique peut être contrôlée en réduisant la posologie ou en administrant des stimulants circulatoires

Avant d'amorcer le traitement, il est recommandé de prendre la fonction cardiaque du patient, y compris la tension artérielle et l'ECG, puis elle doit être surveillée périodiquement pendant le traitement par TARO- CLOMIPRAMINE, en particulier chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

La formule sanguine doit être surveillée pendant le traitement par TARO- CLOMIPRAMINE (en particulier si le patient présente de la fièvre, un mal de gorge ou d'autres symptômes associés à une infection grippale), car des cas isolés d'agranulocytose ont été associés à l'utilisation d'antidépresseurs tricyclique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Hématologi](#)) s. Cette précaution s'impose particulièrement au cours des premiers mois de traitement et lors de traitements prolongés.

Chez les patients présentant une maladie hépatique et rénale ou des antécédents de maladie hépatique, une surveillance périodique des taux d'enzymes hépatiques et de la fonction rénale est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Fonction hépatique/biliaire/pancréatique 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

Appareil locomoteur :

Les études épidémiologiques, principalement menées chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients qui prennent des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme qui mène à ce risque est inconnu. Les patients âgés qui prennent des antidépresseurs sérotoninergiques peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie, qui est associée à une faiblesse et une instabilité pouvant entraîner des chutes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyponatrémie](#)).

Fonction neurologique

Crises convulsives : Comme les antidépresseurs tricycliques sont connus pour abaisser le seuil épiléptogène, on doit faire preuve d'une extrême prudence quand on administre TARO- CLOMIPRAMINE (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 épiléptogène. Il semble que la survenue de crises convulsives dépend de la dose. Par conséquent, il ne faut pas dépasser la dose quotidienne totale recommandée (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

Électrochocs L'association d'une thérapie électroconvulsive et d'TARO- CLOMIPRAMINE pouvant être dangereuse, on ne doit y recourir qu'en cas de nécessité absolue. Les professionnels de la santé doivent informer le patient des risques liés à la prise d'TARO- CLOMIPRAMINE 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.

Système nerveux central : Des cas d'hyperthermie sont survenus lorsqu'TARO- CLOMIPRAMINE était administré en concomitance avec d'autres médicaments. Les cas étaient considérés comme un syndrome malin des neuroleptiques lorsqu'TARO- CLOMIPRAMINE et un neuroleptique étaient utilisés en concomitance. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché Système nerveux central](#).

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique : La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec l'utilisation ([9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique, on observe l'un des signes suivants :

- Clonus spontané;
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- Tremblements et hyperréflexie;
- Hypertonie, température corporelle > 38 °C, clonus oculaire ou clonus provoqué.

Si un traitement concomitant par TARO- CLOMIPRAMINE et d'autres agents sérotoninergiques, y compris les triptans, attentivement le patient, en particulier pendant l'instauration du traitement et l'augmentation de la dose. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4.1 Considérations posologiques](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament](#). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques doit être envisagé.

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), y compris le linézolide et le bleu de méthylène intraveineux.

L'utilisation concomitante d'TARO- CLOMIPRAMINE et des IMAO destinés à traiter les troubles mentaux est contre-indiquée. Il ne faut pas non plus commencer le traitement par TARO- CLOMIPRAMINE chez un patient qui est traité par des IMAO comme le linézolide ou le bleu de méthylène par voie intraveineuse (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)). Tous les rapports concernant le bleu de méthylène qui ont fourni des informations sur la voie d'administration impliquaient une administration intraveineuse à des doses comprises entre 1 mg/kg et 8 mg/kg. Aucun rapport n'a fait état de l'administration de bleu de méthylène par d'autres voies (comme des comprimés oraux ou une injection locale dans les tissus) ou à des doses plus faibles. Il peut y avoir des circonstances où il est nécessaire d'instaurer un traitement

par un IMAO tel que le linézolide ou le bleu de méthylène par voie intraveineuse chez un patient prenant TARO- CLOMIPRAMINE. L'administration d'TARO- CLOMIPRAMINE doit être interrompue avant de commencer un traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4.1 Considérations posologiques](#))

Ophtalmologie

Glaucome à angle fermé

Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, TARO- CLOMIPRAMINE peut causer une mydriase, qui risque de provoquer un épisode de fermeture de l'angle chez les patients présentant un angle oculaire anatomiquement étroit (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Les patients doivent être examinés afin de déterminer s'ils sont susceptibles de développer un glaucome à angle fermé et doivent être informés qu'ils doivent obtenir immédiatement de l'aide médicale en cas de douleurs oculaires, de changements visuels, d'enflure ou de rougeurs intraoculaires ou périoculaires.

Effets anticholinergiques : En raison de ses propriétés anticholinergiques, TARO- CLOMIPRAMINE doit être administré avec prudence quand la tension oculaire est élevée et en présence d'un glaucome à angle fermé ou de troubles de l'adaptation visuelle (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

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 lentilles cornéennes. ([3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#))

Considérations périopératoires

TARO- CLOMIPRAMINE est contre-indiqué durant la phase aiguë de rétablissement faisant immédiatement suite à un infarctus du myocarde (voir [2 CONTRAINDICATION](#)). Le traitement par TARO- CLOMIPRAMINE doit être arrêté le plus tôt possible avant une intervention chirurgicale non urgente en raison de ses effets cardiovasculaires possibles. Des épisodes d'hypertension ont été observés durant une intervention chirurgicale chez des patients sous TARO- CLOMIPRAMINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

Psychiatrie

Aggravation clinique et risque de suicide :

Il est important qu'TARO-CLOMIPRAMINE soit délivré à raison de la plus petite quantité de médicament nécessaire aux patients dépressifs en consultation externe, car cette classe thérapeutique a été associée à des cas de suicide.

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 de TARO-CLOMIPRAMINE 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 l'arrêt du traitement.

Pédiatrie données d'essais cliniques contrôlés par placebo : Toutefois, selon des analyses de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'innocuité des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements suicidaires comparativement au placebo. C'est pourquoi un suivi clinique rigoureux, qui vise à déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indicateur de comportement possiblement suicidaire, est recommandé chez les patients de tous âges prenant un antidépresseur. Ce suivi doit comprendre notamment la surveillance des changements comportementaux et émotionnels (voir [1.1 Enfants](#)).

Adultes et enfants : Un suivi clinique rigoureux qui vise à déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indicateur de comportement possiblement suicidaire est recommandé chez les patients de tous âges prenant un antidépresseur. Ce suivi doit comprendre notamment la surveillance des changements comportementaux et émotionnels. Les patients atteints d'un trouble dépressif majeur (TDM), tant adultes qu'enfants, peuvent présenter une aggravation de leur dépression ou l'apparition d'idées et de comportements suicidaires, ou des changements inhabituels du comportement, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs, et ce risque peut persister jusqu'à ce qu'une rémission significative se produise. Le suicide est un risque connu de la dépression et de certains autres troubles mentaux, et ces troubles eux-mêmes sont les facteurs prédictifs les plus importants du suicide. Toutefois, il y a une inquiétude de longue date, car les antidépresseurs pourraient jouer un rôle dans l'induction d'une aggravation de la dépression et l'apparition d'idées et de comportements suicidaires chez certains patients pendant les premières phases du traitement.

Les symptômes suivants ont été signalés chez des patients adultes et pédiatriques traités par des antidépresseurs pour un trouble dépressif majeur, ainsi que pour d'autres indications, tant psychiatriques que non psychiatriques : anxiété, agitation, crises de panique, insomnie, irritabilité, hostilité, agressivité, impulsivité, akathisie (agitation psychomotrice), hypomanie et manie. Bien qu'un lien de causalité entre l'apparition de ces symptômes et l'aggravation de la dépression ou l'apparition d'impulsions suicidaires n'ait pas été établi, on craint que ces symptômes puissent être des précurseurs de l'apparition d'idées et de comportements suicidaires.

Tous les patients traités par des antidépresseurs pour quelque indication que ce soit doivent être surveillés de manière appropriée et être observés de près pour déceler une aggravation clinique, des idées et comportements suicidaires et des changements inhabituels du comportement, surtout au cours des premiers mois d'un traitement médicamenteux ou au moment des changements de la dose, qu'il s'agisse d'augmentations ou de réductions.

Il faut songer à modifier le schéma thérapeutique, y compris envisager l'arrêt du médicament, chez les patients dont la dépression s'aggrave constamment, ou qui présentent des idées et comportements suicidaires ou des symptômes émergents qui pourraient être précurseurs d'une aggravation de la dépression ou des idées et comportements suicidaires, surtout si ces symptômes sont graves, d'apparition soudaine, ou ne faisaient pas partie des symptômes présentés par le patient.

Les patients, les familles et les soignants des patients traités par antidépresseurs pour un trouble dépressif majeur ou d'autres indications, psychiatriques et non psychiatriques, doivent être alertés de l'apparition d'agitation, d'irritabilité, de changements inhabituels de comportement et des autres symptômes décrits ci-dessus, ainsi que l'apparition de tendances suicidaires et de signaler immédiatement ces symptômes aux professionnels de la santé. Une telle surveillance devrait inclure une observation quotidienne par les familles et les soignants.

Dépistage des patients atteints de trouble bipolaire : Un épisode dépressif majeur peut être la présentation initiale d'un trouble bipolaire. On pense généralement (bien que ce n'ait pas été établi dans le cadre d'essais contrôlés) que. Avant l'instauration du traitement par un antidépresseur, les patients qui présentent des symptômes dépressifs doivent faire l'objet d'un dépistage adéquat pour établir s'ils sont à risque de trouble bipolaire; un tel dépistage doit inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, notamment des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression. Il faut prendre note qu'TARO-CLOMIPRAMINE n'est pas approuvé pour le traitement de la dépression bipolaire.

Psychose, confusion et neuropsychiatriques : On a signalé que les patients traités par TARO-CLOMIPRAMINE présentaient divers signes et symptômes neuropsychiatriques, notamment des délires, des hallucinations, des épisodes psychotiques, de la confusion et de la paranoïa. À cause de la nature non contrôlée de nombreuses études, il est impossible de fournir une estimation précise de l'ampleur du risque imposé par le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE. Les antidépresseurs tricycliques peuvent réveiller une schizophrénie latente ou aggraver les manifestations de la psychose chez les schizophrènes. Chez les patients hyperactifs ou agités, la stimulation peut être excessive. Une réduction de la dose d'TARO-CLOMIPRAMINE 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 l'arrêt du traitement.

Manie/hypomanie : Chez les patients ayant des tendances maniaco-dépressives, des épisodes hypomaniaques ou maniaques peuvent survenir.

Fonction rénale

TARO-CLOMIPRAMINE est contre-indiqué chez les patients présentant des lésions hépatiques ou rénales (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

antidépresseur tricyclique ATC

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

En raison de ses propriétés anticholinergiques, TARO-CLOMIPRAMINE doit être administré avec prudence en présence de rétention urinaire.

Santé reproductive : risque pour les femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

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.

Peau

Syndrome de DRESS : De rares cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) effet indésirable menaçant le pronostic vital, ont été rapportés avec l'utilisation de la clomipramine. Les symptômes comprennent des éruptions cutanées ou une éruption cutanée, de la fièvre, une éosinophilie, une lymphocytose atypique, des ganglions lymphatiques enflés, une inflammation des organes internes. ont été signalés avec l'utilisation de la clomipramine. En cas de réactions aiguës graves telles que le syndrome de DRESS, interrompre immédiatement le traitement par la clomipramine et instaurer un traitement approprié.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de TARO-CLOMIPRAMINE 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 TARO-CLOMIPRAMINE au moins 7 semaines avant la date présumée de l'accouchement.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Dépression

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population des enfants de moins de 10 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

Trouble obsessionnel-compulsif

Pédiatrie (<10 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour usage pédiatrique chez les enfants de moins de 10 ans.

Enfants (10 à 17 ans) : Peu d'information est disponible pour l'usage d'TARO-CLOMIPRAMINE chez les enfants âgés de 10 à 17 ans, par conséquent, l'utilisation d'TARO-CLOMIPRAMINE n'est pas recommandée pour cette population. Les effets à long terme d'TARO-CLOMIPRAMINE sur la croissance et le développement des enfants n'ont pas été déterminés. (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Trouble obsessionnel-compulsif](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise indiquent que l'utilisation DE TARO-CLOMIPRAMINE chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Des posologies plus faibles sont recommandées pour les patients âgés et affaiblis. Les effets secondaires cardiovasculaires peuvent se manifester par des changements à l'ECG et, tout comme l'hypotension orthostatique, sont observés le plus souvent chez les patients âgés. Les personnes âgées sont plus sujettes aux états confusionnels (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Troubles mentaux](#)).

TARO-CLOMIPRAMINE a été associé à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative. Les patients âgés peuvent présenter un risque plus élevé de cet effet indésirable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme, Hyponatrémie](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables les plus courants associés à la prise d'TARO-CLOMIPRAMINE (chlorhydrate de clomipramine), réactions que l'on n'observe pas à la même fréquence chez les patients sous placebo, sont les suivants : 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 la libido, absence d'éjaculation, impuissance, troubles de la miction) et autres troubles divers (y compris fatigue, hyperhidrose, appétit augmenté, gain pondéral, troubles visuels).

En cas de réactions neurologiques ou psychiques graves, il faut cesser d'administrer TARO-CLOMIPRAMINE.

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés dans la pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination de ses effets indésirables et l'approximation des taux de ces derniers en situation réelle.

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

(Taux de fréquence : très fréquents > 10 %; fréquents > 1 à 10 %; rares > 0,01 à 1 %; très rares < 0,01 %)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rares : agranulocytose, éosinophilie, leucopénie, purpura et thrombopénie pouvant constituer un signe d'idiosyncrasie. On a signalé un cas de pancytopénie.

Troubles cardiaques

Très fréquents : tachycardie sinusale.

Fréquents : arythmie, palpitations et syncope.

Très rares : insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, bloc cardiaque, asystole, accident vasculaire cérébral, troubles de la conduction (p. ex. élargissement du complexe QRS, modifications de l'intervalle PQ, bloc de branche, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes dans l'hypokaliémie).

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Très rares : acouphène.

Troubles endocriniens

Très rares : gynécomastie chez l'homme, galactorrhée chez la femme, syndrome de secretion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), irrégularité menstruelle.

Troubles de l'oeil

Très fréquents : troubles de l'adaptation visuelle.

Très rares : mydriase, glaucome.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Très fréquents : bouffées de chaleur.

Très rares : fièvre médicamenteuse, faiblesse, hyperpyrexie.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents : sécheresse de la bouche accompagnée dans de rares cas d'une adénite sublinguale.

Fréquents : vomissements et crampes abdominales.

Rares : diarrhée.

Très rares : goût amer, stomatite, détresse épigastrique, langue noire, dysphagie, salivation accrue, iléus paralytique.

Troubles hépatobiliaires

Très rares : hépatite avec ou sans ictère, ictère obstructif.

Troubles du système immunitaire

Très rares : oedème (général ou du visage et de la langue), alvéolite allergique (pneumonie) avec ou sans éosinophilie, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes systémiques, y compris hypotension.

Examens diagnostiques

Très fréquents : changements à l'ECG (y compris aplatissement ou inversion de l'onde T, sous-décalage du segment ST) chez des patients dont l'état cardiaque est normal.

Rares : taux élevé de transaminases.

Très rares : altérations des profils d'EEG, élévation ou dépression du taux de glycémie, augmentation du taux de prolactine, perte de poids.

Troubles du système nerveux

Fréquents : maux de tête, paresthésie (engourdissements, sensation de picotements, symptômes évoquant une neuropathie périphérique), hypertonie musculaire, faiblesse musculaire.

Rares : crises d'épilepsie.

Très rares : incoordination, ataxie, symptômes extrapyramidaux, troubles de la parole.

Troubles mentaux

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

Rares : réveil d'une psychose latente.

Très rares : agressivité.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquents : dilatation des voies urinaires.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Très rares : augmentation du volume des seins et galactorrhée chez la femme, gonflement testiculaire, irrégularité menstruelle.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : bâillements.

Très rares : bronchospasme, congestion nasale, alvéolite allergique (pneumonie) avec ou sans éosinophilie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquents : éruption cutanée, urticaire.

Très rares : pétéchies, démangeaisons, photosensibilisation (éviter une exposition excessive à la lumière du soleil), alopecie.

Troubles vasculaires

Très fréquents : hypotension, en particulier hypotension orthostatique avec vertige associé.

Très rares : hypertension, réactions vasospastiques périphériques.

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'indiquent pas une dépendance.

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation d'TARO-CLOMIPRAMINE. Étant donné que cette réaction est signalée sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence avec précision.

29

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation d'TARO-CLOMIPRAMINE. Étant donné que cette réaction est signalée sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence avec précision.

Système nerveux central : Des cas d'hyperthermie ont été enregistrés par des systèmes de surveillance post-commercialisation non domestiques. La plupart des cas sont survenus lorsque TARO-CLOMIPRAMINE était utilisé en association avec d'autres médicaments. Lors de l'utilisation concomitante d' TARO-CLOMIPRAMINE et d'un neuroleptique, les cas étaient parfois considérés comme des exemples de syndrome malin des neuroleptiques.

Troubles endocriniens – Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles de l'oeil – Glaucome à angle fermé.

Troubles du système immunitaire – Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS).

Troubles du métabolisme et de la nutrition – Hyponatrémie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)**

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption du traitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) et l'administration de TARO-CLOMIPRAMINE en raison du risque d'interactions médicamenteuses graves (voir la section [2 CONTRE- INDICATIONS](#)). La même précaution s'impose quand on administre un IMAO après un traitement par le chlorhydrate de clomipramine.

- **Médicaments pour la thyroïde**

Prescrire TARO-CLOMIPRAMINE avec une extrême prudence chez les patients présentant une hyperthyroïdie ou chez les patients recevant des médicaments pour la thyroïde. Dans de rares cas, des arythmies cardiaques passagères sont survenues chez des patients recevant de façon concomitante d'autres antidépresseurs tricycliques et un médicament pour la thyroïde. Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

- **Linézolide ou bleu de méthylène par voie intraveineuse**

Ne pas instaurer TARO-CLOMIPRAMINE chez un patient traité avec du linézolide ou du bleu de méthylène par voie intraveineuse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [4.1 Considérations Posologiques](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome Sérotoninergique](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Métabolisme de la clomipramine

La principale voie métabolique de la clomipramine est la déméthylation pour former le métabolite actif, la N-desméthylclomipramine, qui peut être formée par plusieurs enzymes P450, principalement les isoenzymes CYP3A4, CYP2C19 et CYP1A2.

Médicaments métabolisés par les isoenzymes 2D6 du cytochrome P450 - L'activité biochimique des médicaments qui métabolisent les isoenzymes 2D6 du cytochrome P450 (débrisoquine hydroxylase) est réduite dans un sous-ensemble de la population de race blanche (environ 7 à 10 % des personnes de race blanche sont considérées comme des « métaboliseurs lents »); à l'heure actuelle, nous n'avons aucune estimation fiable concernant la prévalence de l'activité réduite des isozymes 2D6 du cytochrome P450 chez les personnes asiatiques, de race noire ou des autres populations. Les métaboliseurs lents présentent des concentrations plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques plus élevées que prévues aux doses habituelles. Selon la fraction du médicament métabolisé par les isozymes 2D6 du cytochrome P450, l'augmentation des concentrations plasmatiques peut être modeste ou très importante (ASC de la concentration plasmatique de l'antidépresseur tricyclique huit fois plus élevée). En outre, certains médicaments qui inhibent l'activité de cette isozyme peuvent donner l'impression qu'un métaboliseur normal

est un métaboliseur lent. Chez un patient dont l'état est stabilisé par une dose particulière d'antidépresseur tricyclique, cette dose peut soudainement devenir toxique lorsqu'elle est administrée en concomitance avec un de ces médicaments inhibiteurs. Les médicaments qui inhibent les isozymes 2D6 du cytochrome P450 comprennent des médicaments qui ne sont pas métabolisés par l'enzyme (quinidine; cimétidine) et un grand nombre de médicaments qui sont des substrats des isozymes 2D6 du cytochrome P450 (beaucoup d'autres antidépresseurs, les phénothiazines ainsi que la propafénone et la flécaïnide, deux antiarythmiques de la classe 1C). Bien que tous les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. fluoxétine, sertraline, paroxétine et fluvoxamine) inhibent les isozymes 2D6 du cytochrome P450, l'ampleur de l'inhibition peut varier. Il a également été démontré que la fluvoxamine inhibe les isozymes 1A2 du cytochrome P450, un isoforme qui joue également un rôle dans le métabolisme de l'antidépresseur tricyclique. La mesure dans laquelle les interactions entre les ISRS et les antidépresseurs tricycliques posent un problème clinique dépend de l'ampleur de l'inhibition et de la pharmacocinétique de l'ISRS en question. Quoiqu'il en soit, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des antidépresseurs tricycliques en concomitance avec des ISRS et lorsqu'on passe d'une classe à

l'autre. Il est très important de laisser s'écouler suffisamment de temps avant d'instaurer un antidépresseur tricyclique chez un patient qui arrête de prendre de la fluoxétine, compte tenu de la longue demi-vie de la molécule mère et de son métabolite actif (au moins cinq semaines pourraient être requises). Lorsqu'on utilise de façon concomitante des agents de la classe des antidépresseurs tricycliques (qui comprend TARO-CLOMIPRAMINE) avec des médicaments pouvant inhiber les isozymes 2D6 du cytochrome P450, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus faibles que celles habituellement prescrites pour l'antidépresseur tricyclique ou l'autre médicament. De plus, lorsqu'un de ces médicaments est retiré du traitement concomitant, il faudra peut-être augmenter la dose de l'agent antidépresseur tricyclique. Il est souhaitable de surveiller les taux plasmatiques d'antidépresseur tricyclique chaque fois qu'un agent de la classe des antidépresseurs tricycliques, y compris TARO-CLOMIPRAMINE, doit être administré conjointement avec un autre médicament connu pour être un inhibiteur des isozymes 2D6 du cytochrome P450 (ou des isozymes 1A2 du cytochrome P450).

Puisqu'TARO-CLOMIPRAMINE se lie fortement aux protéines sériques, l'administration d' TARO-CLOMIPRAMINE à des patients prenant d'autres médicaments qui se lient fortement aux protéines (p. ex. warfarine, digoxine) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut entraîner des effets indésirables. Inversement, des médicaments à forte liaison protéique pourraient déplacer TARO-CLOMIPRAMINE liée aux protéines et entraîner des effets indésirables.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : Il faut prévenir les patients que le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE peut produire une exagération de la réaction aux boissons alcoolisées.

Tabagisme : Les inducteurs connus de l'isoenzyme CYP1A2 (p. ex. la nicotine et les composants de la fumée de cigarette) diminuent les concentrations plasmatiques des médicaments tricycliques.

Chez les fumeurs, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la clomipramine ont doublement diminué par rapport aux non-fumeurs (aucune variation de la Ndesméthylclomipramine).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 2- Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Anticholinergiques ou neuroleptiques	T	Hyperexcitation, délire, glaucome	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.
Antihypertenseurs	T	↓ des effets antihypertenseurs	Puisque TARO-CLOMIPRAMINE peut atténuer ou annuler les effets antihypertenseurs de la guanéthidine, de la béthanidine, de la clonidine, de la réserpine et de l'alphaméthylidopa, on doit prescrire un antihypertenseur d'un autre type (p. ex. vasodilatateur ou bêtabloquant) lorsqu'un traitement antihypertensif concomitant s'impose.
Antiarythmiques (de type quinidine)	T		Les antidépresseurs tricycliques n doivent pas être associés aux antiarythmiques du type de la quinidine (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, nicotine et contraceptifs oraux	T	↓ des effets de TARO- CLOMIPRAMINE	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 TARO-CLOMIPRAMINE peut accroître les concentrations plasmatiques de la phénytoïne et de la carbamazépine, il peut être nécessaire d'ajuster les doses de ces médicaments.
Buspirone	T	↑ du risque de toxicité sérotoninergique	L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques, comme le chlorhydrate de clomipramine, et de buspirone peut augmenter le risque de toxicité sérotoninergique, une affection pouvant mettre la vie en danger. Voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique
Cimétidine ou méthylphénidate	É	↑ des effets de TARO- CLOMIPRAMINE	Il faut faire preuve de prudence quand on administre la cimétidine ou le méthylphénidate en association avec TARO-CLOMIPRAMINE, 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 du TARO-CLOMIPRAMINE et une réduction des doses peut être nécessaire.

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Dépresseurs du SNC ou agents anticholinergiques	T	↑ des effets d' TARO- CLOMIPRAMINE	Il faut prévenir les patients que le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE peut produire une exagération de la réponse aux agents dépresseurs du SNC (p. ex. barbituriques, benzodiazépines ou anesthésiques généraux) et aux anticholinergiques (p. ex. atropine, antihistaminiques, bipéridène et lévodopa). La posologie doit être ajustée soigneusement et le patient surveillé de près lorsqu' TARO-CLOMIPRAMINE est administré en concomitance avec des agents anticholinergiques.
Agents coumariniques	T	↑ de l'effet anticoagulant	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.
Diurétiques	T	Hypokaliémie	L'administration concomitante de diurétiques peut entraîner une hypokaliémie. Le cas échéant, on doit traiter l'hypokaliémie avant d'instaurer le traitement par TARO-CLOMIPRAMINE.
Œstrogènes	T	↑ de l'effet de la clomipramine	Si la clomipramine est associée à des œstrogènes, il faut en réduire la dose puisque les hormones stéroïdiennes inhibent son métabolisme.
Fluoxétine, fluvoxamine et autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	T	↑ des effets de TARO- CLOMIPRAMINE	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 comme TARO-CLOMIPRAMINE, ce qui entraîne des effets indésirables. L'administration concomitante d'un ISRS peut engendrer des effets additifs sur le système sérotoninergique.

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Anesthésiques généraux	T		Avant une intervention chirurgicale non urgente, il faut cesser d'administrer TARO-CLOMIPRAMINE 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.
Lithium	T	↑ du risque de toxicité sérotoninergique	L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques, comme le chlorhydrate de clomipramine, et de lithium peut augmenter le risque de toxicité sérotoninergique, une affection pouvant mettre la vie en danger.
Noradrénaline ou adrénaline, amphétamine, sympathomimétiques	T	↑ des effets cardiovasculaires	TARO-CLOMIPRAMINE 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 (p. ex. isoprénaline, éphédrine et phényléphrine). La posologie doit être ajustée soigneusement et le patient surveillé de près lorsqu'TARO-CLOMIPRAMINE est administré avec des agents sympathomimétiques.

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Opioïdes (p. ex. Le tramadol et le fentanyl)	T	<p>↑ du risque de toxicité sérotoninergique</p> <p>↑ du risque de crises convulsives et de toxicité induite par les opioïdes avec l'utilisation concomitante de tramadol</p>	<p>L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques, comme le chlorhydrate de clomipramine, et de triptans peut augmenter le risque de toxicité sérotoninergique, une affection pouvant mettre la vie en danger. Voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique</p> <p>L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques, comme la clomipramine, et de tramadol augmente également le risque de crises convulsives. De plus, cette association peut inhiber le métabolisme du tramadol en son métabolite actif et, par conséquent, augmenter les concentrations de tramadol, ce qui peut causer une toxicité induite par les opioïdes.</p>
Phénobarbital	T	↑ des effets du phénobarbital	L'administration concomitante d'TARO-CLOMIPRAMIN a été associée à des augmentations des concentrations plasmatiques de phénobarbital.
Phénothiazines, butyrophénones, thioridazine et diazépam	T	↑ des effets de TARO-CLOMIPRAMINE	<p>L'administration concomitante de neuroleptiques (p. ex. dérivés de la phénothiazine et butyrophénones) peut accroître les concentrations plasmatiques de TARO-CLOMIPRAMINE, 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 de TARO-CLOMIPRAMINE quand on l'administre en concomitance avec l'alprazolam ou le disulfirame.</p>

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Triptans	T	↑ du risque de toxicité sérotoninergique	L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques, comme le chlorhydrate de clomipramine, et de triptans peut augmenter le risque de toxicité sérotoninergique, une affection pouvant mettre la vie en danger. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions entraînant une diminution de l'effet d'TARO- CLOMIPRAMINE

Les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A et de l'isoenzyme CYP2C, comme la rifampicine ou les anticonvulsivants (p. ex. les barbituriques, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) peuvent diminuer les concentrations de clomipramine, puisque l'administration concomitante de médicaments est connue pour induire les enzymes du cytochrome P450, en particulier l'isoenzyme CYP3A4 et l'isoenzyme CYP2C19, qui peuvent accélérer le métabolisme et diminuer l'efficacité d'TARO- CLOMIPRAMINE. Interactions médicament-aliment

9.5 Interactions médicament-aliment

La consommation de pamplemousse, de jus de pamplemousse ou de jus de canneberge avec l'administration d'TARO- CLOMIPRAMINE peut augmenter les concentrations plasmatiques de clomipramine. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TARO- CLOMIPRAMINE à des patients qui prennent ces produits

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de millepertuis peut réduire les taux plasmatiques de clomipramine. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TARO- CLOMIPRAMINE à des patients qui prennent du millepertuis.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TARO-CLOMIPRAMINE (chlorhydrate de clomipramine) est un agent tricyclique doté à la fois de propriétés antidépresseuses 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 membranaire 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, TARO- CLOMIPRAMINE est doté de propriétés anticholinergiques qui sont responsables de certains effets secondaires. En outre, il exerce une faible action antihistaminique et antisérotoninergique, 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'effet d'TARO- CLOMIPRAMINE sur l'électroencéphalogramme se manifeste par une désynchronisation chez l'humain. 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.

10.2 Pharmacodynamie

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 adrénérgiques 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 antisérotonine, 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 dépressif 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 mésencéphalique. 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 antéromédial 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 tétrazol, 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.

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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'humain, l'absorption d'TARO- CLOMIPRAMINE 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.

Distribution

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

Biotransformation

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.

Élimination

Comme on peut s'y attendre, les métabolites du chlorhydrate de clomipramine ressemblent beaucoup à ceux de l'imipramine et tous retiennent la structure de la benzoazépine. Les deux tiers de la dose de chlorhydrate de clomipramine 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.

Pharmacocinétique animale

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 plasmatique excède 0,1 mg %. Après administration orale, la clomipramine et l'imipramine sont distribuées de manière semblable chez le rat, mais la clomipramine persiste plus longtemps que l'imipramine dans plusieurs organes du lapin. 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.

Populations particulières et conditions

- **Pédiatrie (<18 ans):** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation pour usage dans la dépression chez les enfants et adolescents (voir [1.1 Pédiatrie](#)).
- **Pédiatrie (<10 ans):** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation pour usage pédiatrique de trouble obsessionnel-compulsif (TOC) chez les enfants de moins de 10 ans.
- **Pédiatrie (10 à 17 ans):** Peu d'information est disponible pour l'usage d'TARO-CLOMIPRAMINE pour le TOC chez les enfants de 10 à 17 ans, alors l'usage d'TARO-CLOMIPRAMINE n'est pas recommandé pour cette population. Les effets à long terme d'TARO-CLOMIPRAMINE sur la croissance et le développement des enfants n'ont pas été déterminés.
- **Gériatrie :** En raison de la clairance plasmatique plus faible de la clomipramine, les patients âgés nécessitent des doses d'TARO-CLOMIPRAMINE plus faibles que les patients des groupes d'âge plus jeunes.

- **Grossesse et allaitement** : Comme la clomipramine passe dans le lait maternel, le retrait graduel d'TARO- CLOMIPRAMINE ou le sevrage de l'enfant s'impose.
- **Polymorphisme génétique** : Les antidépresseurs tricycliques, y compris la clomipramine, sont principalement biotransformés par les isozymes CYP2D6 et CYP2C19 du cytochrome P450 hépatique, qui sont polymorphes dans la population. Les patients connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 ou de la CYP2C19 peuvent présenter des taux plasmatiques plus élevés de clomipramine (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). Des ajustements posologiques doivent être envisagés (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique Utilisation concomitante avec des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 et Inducteurs du CYP3A et du CYP2C](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Comprimés à 25 mg et 50 mg :

Protéger de la chaleur (conserver entre 15 °C et 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

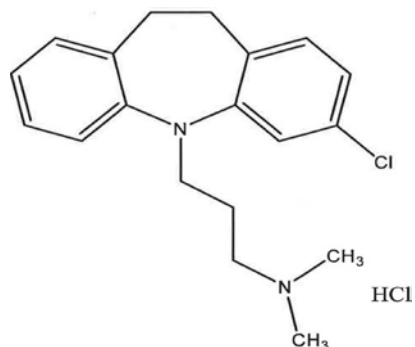
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de clomipramine

Nom chimique : monochlorhydrate de 3-chloro-5-[3-(diméthylamino)propyl]-10,11-dihydro-5Hdibenz[b,f]azépine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$ et 351,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou légèrement jaune, légèrement hygroscopique. Très soluble dans l'eau et le dichlorométhane, soluble dans l'éthanol (96 %). Pratiquement insoluble dans l'éther. Le pKa est de 5,8 et 9,3 et le point de fusion se situe entre 191 et 193 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Capsules dosées à 50 mg :

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, à double insu et à double permutation, portant sur une dose unique des capsules TARO-CLOMIPRAMINE dosées à 50 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.) et des comprimés ^{Pr}ANAFRANIL^{MD} dosés à 50 mg (Aspri Pharma Canada Inc.) a été menée à jeun chez 44 hommes adultes en bonne santé. Le tableau qui suit présente les données de biodisponibilité comparatives provenant de 37 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Clomipramine (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC0-72h ³ (ng·h/mL)	694,9 754,5 (42,1)	678,6 761,7 (48,2)	102,4	96,0 – 109,3
ASCI ³ (ng·h/mL)	858,1 963,7 (50,8)	853,0 1003,8 (58,8)	100,6	93,3 – 108,5
C _{max} (ng/mL)	34,9 36,1 (38,1)	34,7 37,7 (40,1)	100,7	93,7 – 108,3
T _{max} ⁴ (h)	4,50 (2,00 – 7,50)	4,50 (2,00 – 8,00)		
T _{1/2} ^{3,5} (h)	34,16 (37,7)	37,68 (38,9)		

¹ Capsules TARO-CLOMIPRAMINE (chlorhydrate de clomipramine), 50 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)

² Comprimés PrANAFRANIL^{MD} (chlorhydrate de clomipramine), 50 mg (Aspri Pharma Canada Inc.)

³ n = 34 sujets

⁴ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement

⁵ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

Capsules dosées à 25 mg :

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, à double insu et à double permutation, portant sur une dose unique des capsules TARO-CLOMIPRAMINE dosées à 25 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.) et des comprimés PrANAFRANIL^{MD} dosés à 25 mg (AA Pharma Inc.) a été menée à jeun chez 44 hommes adultes en bonne santé. Le tableau qui suit présente les données de biodisponibilité comparatives provenant de 40 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Clomipramine (1 x 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC0-72h ³ (ng·h/mL)	347,9 382,9 (44,2)	343,2 373,2 (40,5)	101,3	95,3 – 107,6
ASCI ³ (ng·h/mL)	415,9 465,6 (46,8)	415,9 471,1 (53,4)	99,9	92,9 – 107,5
C _{max} (ng/mL)	17,3 19,2 (48,1)	17,6 19,4 (43,9)	98,1	93,1 – 103,5
T _{max} ⁴ (h)	3,83 (1,50 – 8,00)	3,67 (2,00 – 8,00)		
T _{1/2} ^{3,5} (h)	31,0 (32,4)	32,9 (43,0)		

¹ Capsules TARO-CLOMIPRAMINE (chlorhydrate de clomipramine), 50 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)

² Comprimés PrANAFRANIL^{MD} (chlorhydrate de clomipramine), 50 mg (AA Pharma Inc.)

³ n = 39 sujets

⁴ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement

⁵ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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 3 – 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.

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 (35 mâles et 35 femelles par groupe). L'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.

Chien

Des doses quotidiennes de 0, 12,5, 50 et 100 mg/kg de clomipramine ont été administrées à des chiens de race Pembroke shire 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 (2 mâles et 2 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.

Autres études de toxicité chronique

Dans des études de toxicité à long terme chez les animaux, le chlorhydrate de clomipramine 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 ayant reçu 10 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour l'humain.

Génotoxicité :

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer le potentiel mutagène d'TARO-CLOMIPRAMINE.

Cancérogénicité :

Aucune étude n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le potentiel cancérogène d'TARO-CLOMIPRAMINE.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

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 chez les mâles.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ANAFRANIL, (comprimés, 10 mg, 25 mg et 50 mg), numéro de contrôle de la présentation 255249, monographie de produit, 18 janvier 2022.
2. ANAFRANIL, (comprimés, 10 mg, 25 mg et 50 mg), numéro de contrôle de la présentation 268209, monographie de produit, 02 mai 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PR TARO-CLOMIPRAMINE

Capsules de chlorhydrate de clomipramine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TARO-CLOMIPRAMINE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TARO-CLOMIPRAMINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes cardiaques : Des problèmes cardiaques graves et parfois mortels ont été signalés chez des patients prenant des antidépresseurs tricycliques comme TARO-CLOMIPRAMINE. TARO-CLOMIPRAMINE peut causer un rythme cardiaque rapide, **des troubles du rythme cardiaque, une crise cardiaque** ou **un accident vasculaire cérébral** qui peuvent entraîner la mort. Vous devez consulter votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-CLOMIPRAMINE si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques, en particulier des troubles du rythme cardiaque, ou si vous êtes une personne âgée. Consultez le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) présenté ci-dessous, afin d'en apprendre plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Effets anticholinergiques : TARO-CLOMIPRAMINE peut avoir un effet sur la façon dont les signaux chimiques sont transmis entre les cellules. Cela peut causer des problèmes dans certaines parties du corps, y compris les yeux et les voies urinaires. Si vous présentez une pression accrue dans l'œil, un glaucome, une difficulté à uriner ou une augmentation du volume de votre prostate, votre professionnel de la santé devra vous surveiller de près, car TARO-CLOMIPRAMINE peut aggraver ces affections.

Troubles thyroïdiens : Si vous avez des problèmes de glande thyroïde (hyperthyroïdie) ou si vous prenez des médicaments pour la thyroïde, votre professionnel de la santé devra vous surveiller de près. Des troubles du rythme cardiaque ont été observés chez des patients prenant des antidépresseurs tricycliques comme TARO-CLOMIPRAMINE en association avec des médicaments pour la thyroïde.

Crises convulsives : Les antidépresseurs tricycliques, comme TARO-CLOMIPRAMINE, peuvent vous rendre plus susceptibles de subir des crises convulsives ou des convulsions. Ce risque est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de crises convulsives, qui ont subi des lésions cérébrales, qui prennent d'autres médicaments (en particulier des antipsychotiques, des médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale), qui sont atteints d'alcoolisme ou qui sont en sevrage alcoolique. Parlez à votre professionnel de la santé de votre risque de crises convulsives pendant que vous prenez TARO-CLOMIPRAMINE.

Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux :

- Au début du traitement par TARO-CLOMIPRAMINE ou pendant la période d'ajustement de la dose, vous pourriez avoir l'impression que votre état s'empire plutôt que de s'améliorer. Vous pourriez noter l'apparition ou l'aggravation de sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité.
- Durant votre traitement par TARO-CLOMIPRAMINE, il est important que vous parliez régulièrement à votre professionnel de la santé afin de lui dire comment vous vous sentez. Il surveillera étroitement votre état afin de déceler tout signe d'apparition ou d'aggravation d'émotions ou de comportements pendant que vous prenez TARO-CLOMIPRAMINE.
- Il serait bon de parler de votre dépression à un membre de la famille ou à un ami proche et de lui faire lire le présent dépliant. Vous pouvez aussi lui demander de vous avertir s'il :
 - croit que votre dépression s'aggrave; ou
 - s'inquiète des changements qu'il observe dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou si vous présentez des changements dans votre comportement, avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé. Ne cessez pas de prendre TARO-CLOMIPRAMINE; il faut lui laisser le temps d'agir.

Automutilation ou suicide :

- Les antidépresseurs, comme TARO-CLOMIPRAMINE, peuvent augmenter le risque de pensées et de comportements suicidaires chez certains patients.
- Si à un quelconque moment vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. L'observation étroite par un médecin est nécessaire dans cette situation.

Pour quoi TARO-CLOMIPRAMINE est-il utilisé?

TARO-CLOMIPRAMINE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans pour le traitement de trouble obsessionnel compulsif (TCO) et ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans pour le traitement de la dépression.

TARO-CLOMIPRAMINE est utilisé chez l'adulte pour traiter :

- Humeur dépressive (tristesse, modification de l'appétit ou du poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexplicables);
- Obsessions et compulsions chez les patients (âgés de 10 ans et plus) souffrant de trouble obsessionnel-compulsif (TOC) (pensées, sentiments, idées ou sensations récurrentes et intrusives, comportement récurrent ou pensées et actions non désirées)

Comment TARO-CLOMIPRAMINE agit-il?

TARO-CLOMIPRAMINE appartient à une classe de médicaments appelés antidépresseurs tricycliques. Il agit en augmentant les niveaux de deux substances chimiques naturellement présentes dans le cerveau, la noradrénaline et la sérotonine. Cela aide à soulager les symptômes de dépression et de TOC.

Quels sont les ingrédients de TARO-CLOMIPRAMINE?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de clomipramine

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdal, amidon de maïs et stéarate de magnésium.

L'enveloppe de la capsule dosée à 25 mg contient les composants suivants : oxyde de fer noir, D&C Jaune n^o 10, FD&C Bleu n^o 2, FD&C Rouge n^o 3, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, gélatine, encre noire SW-9008 et encre noire SW-9010.

L'enveloppe de la capsule dosée à 50 mg contient les composants suivants : oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, gélatine, encre noire SW-9008 et encre noire SW-9010.

L'encre noire SW-9008 contient les composants suivants : gomme laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylèneglycol, eau purifié, solution d'ammoniaque forte, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir.

L'encre noire SW-9010 contient les composants suivants : gomme laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylèneglycol, eau purifié, solution d'ammoniaque forte, et oxyde de fer noir.

TARO-CLOMIPRAMINE est offert dans les formes posologiques suivantes :

Capsules: 25 mg et 50 mg

Ne prenez pas TARO-CLOMIPRAMINE si :

- vous êtes allergique à la clomipramine ou à l'un des ingrédient non médicinaux d'TARO-CLOMIPRAMINE (voir [Quels sont les ingrédients de TARO-CLOMIPRAMINE?](#))
- vous êtes allergique à tout autre antidépresseur tricyclique;
- vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours des médicaments contre la dépression appelés « inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) »; y compris du linézolide (un antibiotique) ou du bleu de méthylène (un colorant injecté dans une veine pendant une intervention chirurgicale, des radiographies ou d'autres examens d'imagerie).
- vous avez récemment eu une crise cardiaque
- vous êtes atteint d'une maladie grave du foie ou des reins;
- vous avez ou avez déjà eu un trouble sanguin;
- vous souffrez de glaucome (augmentation de la tension dans les yeux).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-CLOMIPRAMINE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous souffrez d'épilepsie (crises) ou de crises convulsives;
- vous avez subi des lésions cérébrales;
- vous devez recevoir une thérapie électroconvulsive (TEC);
- vous êtes une personne âgée;
- vous avez une faible concentration de potassium dans votre sang (hypokaliémie) d'après ce qu'on vous a dit. Votre professionnel de la santé devra traiter ce problème avant de vous prescrire TARO-CLOMIPRAMINE;
- vous avez une glande thyroïde hyperactive ou vous prenez des médicaments pour la thyroïde;
- votre concentration sanguine de sodium est faible;

- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous souffrez d'une hypertrophie de la prostate;
- vous avez une tumeur (cancer) de la glande surrénale (p. ex. phéochromocytome ou neuroblastome);
- vous êtes atteint de schizophrénie ou d'autres troubles de santé mentale;
- vous avez une tension artérielle basse ou d'autres problèmes de circulation sanguine;
- vous avez des problèmes dentaires;
- vous portez des lentilles cornéennes;
- vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein;
- prenez des médicaments contre la dépression appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS);
- prenez des diurétiques ou des « diurétiques », utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.
- on vous a dit que aviez des enzymes qui n'agissent pas de façon efficace (p. ex. vous êtes un « métaboliseur lent des substrats de la CYP2D6 » ou un « métaboliseur lent des substrats de la CYP2C19 »);
- vous avez eu une fracture osseuse récemment ou on vous a dit que vous faites de l'ostéoporose ou avez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci- dessous:
 - une intolérance au galactose;
 - un déficit en lactase de Lapp;
 - une mauvaise absorption du glucose ou du galactose;
 Étant donné que le lactose est un ingrédient non médicinal de TARO-CLOMIPRAMINE.

Autres mises en garde à connaître :

Symptômes de sevrage : Ne cessez pas de prendre TARO-CLOMIPRAMINE sans en parler à votre professionnel de la santé. Vous devrez peut-être diminuer graduellement la dose, et une surveillance attentive par votre professionnel de la santé est requise. L'arrêt soudain d'TARO-CLOMIPRAMINE peut causer des symptômes de sevrage, y compris des étourdissements, des nausées, des vomissements, des maux de tête, un malaise (sensation de malaise général), des troubles du sommeil, une augmentation de la température corporelle, de l'irritabilité et des changements de comportement.

Fracture osseuse: Prendre de l' TARO-CLOMIPRAMINE peut croître votre risqué de fracture d'un os si vous êtes âgé, faites de l'ostéoporose ou avez d'autres risques majeurs de vous fracturer un os. Vous devriez prendre plus de soins pour éviter des tombées, en particulier si vous avez des étourdissements ou avez une pression artérielle basse.

TARO-CLOMIPRAMINE peut causer de graves effets secondaires, notamment les suivants :

- **Glaucome à angle fermé :** TARO-CLOMIPRAMINE peut causer un glaucome à angle fermé (douleur soudaine aux yeux). Un examen de la vue avant de prendre TARO-CLOMIPRAMINE pourrait aider à déterminer si vous présentez un risque de glaucome à angle fermé. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :
 - Douleur oculaire
 - Changements de la vision
 - Enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour des yeux

- **Toxicité sérotoninergique (aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique)** TARO-CLOMIPRAMINE peut provoquer une toxicité sérotoninergique, un trouble rare, mais pouvant menacer la vie. Ces affections peuvent causer des changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pouvez présenter une toxicité sérotoninergique si vous prenez TARO-CLOMIPRAMINE avec certains médicaments utilisés pour traiter la dépression, la migraine ou d'autres problèmes de santé mentale comme la schizophrénie.

Les symptômes de toxicité sérotoninergique comprennent :

- Fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées et vomissements;
- Tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, changements dans les réflexes, perte de coordination;
- Battement cardiaque rapide et variations de la tension artérielle;
- Confusion, agitation, instabilité psychomotrice, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma.

Consultez le tableau ci-dessous [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Femmes enceintes ou qui allaitent :

- Vous ne devez pas prendre TARO-CLOMIPRAMINE si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.
- Les bébés nés de mères qui ont pris des médicaments semblables à TARO-CLOMIPRAMINE pendant leur grossesse ont présenté des symptômes de sevrage après la naissance. Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé si vous avez pris TARO-CLOMIPRAMINE pendant votre grossesse et qu'il présente l'un des symptômes suivants :
 - Problèmes respiratoires, peau bleutée
 - Crises convulsives ou convulsions
 - Changements de température corporelle
 - Muscles raides ou mous
 - Nervosité, irritabilité, léthargie
 - Somnolence
 - Pleurs constants
- N'allaites pas pendant que vous prenez TARO-CLOMIPRAMINE. TARO-CLOMIPRAMINE passe dans le lait maternel.

Analyses de sang et surveillance : TARO-CLOMIPRAMINE peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats. Votre professionnel de la santé surveillera aussi votre tension artérielle et la santé de votre cœur pendant que vous prenez TARO-CLOMIPRAMINE.

Conduite et utilisation de machines : TARO-CLOMIPRAMINE peut provoquer une sensation de détente et de somnolence, surtout lorsque vous commencez à le prendre. Donnez-vous le temps de voir comment vous vous sentez après avoir pris TARO-CLOMIPRAMINE avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

Intervention chirurgicale : Si une intervention chirurgicale est planifiée, consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible. Il pourrait vous demander d'arrêter de prendre TARO-CLOMIPRAMINE.

Épisodes maniaques : Certains patients atteints de maniaco-dépression peuvent entrer en phase maniaque. Cela se caractérise par une profusion d'idées qui changent rapidement, une gaieté exagérée et une activité physique excessive. Dans pareils cas, il est important de communiquer avec votre professionnel de la santé, qui modifiera probablement votre médication.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) :

- fièvre
- éruption cutanée sévère
- peau qui pèle
- gonflement du visage
- gonflement des ganglions lymphatiques
- sensation de grippe
- peau ou yeux jaunes
- essoufflement
- gonflement des jambes
- toux sèche
- la douleur de poitrine
- sensation de soif
- uriner moins souvent, moins d'urine

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas TARO-CLOMIPRAMINE si vous prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris un au cours des 14 derniers jours, car cela peut causer des effets secondaires graves.

- Ne commencez pas à prendre TARO-CLOMIPRAMINE si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase tels que l'antibiotique linézolide et le colorant bleu de méthylène intraveineux.
- La prise d'TARO-CLOMIPRAMINE et de médicaments pour la thyroïde peut causer des problèmes de rythme cardiaque

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TARO-CLOMIPRAMINE :

- Alcool
- Les médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et aider à dormir, appelés barbituriques et benzodiazépines, tels que le diazépam, l'alprazolam.
- Les anesthésiques généraux, utilisés pendant les interventions chirurgicales pour vous endormir.
- L'atropine, utilisée sous forme de gouttes ophtalmiques pour dilater la pupille.

- Les antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies.
- Les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, tels que le bipéridène, la lévodopa.
- Les médicaments utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque, tels que la quinidine, la propafénone et la flécaïnide.
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, tels que la guanéthidine, la bétanidine, la clonidine, la réserpine et l'alpha-méthyl-dopa.
- Les diurétiques (pilules favorisant l'élimination de l'eau), utilisés pour traiter l'hypertension.
- La noradrénaline, utilisée pour traiter la tension artérielle basse.
- L'adrénaline, utilisée pour traiter les réactions allergiques graves.
- Les gouttes nasales, utilisées pour soulager la congestion nasale, et les anesthésiques locaux, utilisés pour engourdir la peau, tels que l'isoprénaline, l'éphédrine et la phényléphrine.
- D'autres médicaments utilisés pour traiter la dépression, appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), tels que la fluoxétine et la fluvoxamine, la sertraline et la paroxétine.
- La cimétidine, utilisée pour traiter des ulcères ou brûlures d'estomac.
- Les médicaments utilisés pour traiter le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), tels que le méthylphénidate, l'amphétamine.
- Les médicaments utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie, tels que la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital.
- La nicotine, par exemple si vous fumez ou si vous suivez un traitement de substitution nicotinique.
- Les médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale, comme la schizophrénie, tels que les phénothiazines, les butyrophénones (par exemple, l'halopéridol).
- Le disulfirame, utilisé pour faciliter l'arrêt de la consommation d'alcool.
- La coumarine, et autres médicaments similaires, utilisés pour fluidifier le sang (par exemple, la warfarine).
- La digoxine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- Les médicaments qui contiennent des oestrogènes, comme les pilules contraceptives ou les traitements hormonaux substitutifs.
- Les opioïdes, comme la morphine, le tramadol, la buprénorphine;
- Le millepertuis, une herbe médicinale utilisée pour la dépression;

Comment prendre TARO-CLOMIPRAMINE :

- Prenez toujours TARO-CLOMIPRAMINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés TARO-CLOMIPRAMINE entiers avec de l'eau. Vous ne devez pas briser, mâcher, ni écraser les comprimés.
- TARO-CLOMIPRAMINE peut être pris avec ou sans nourriture. Pour réduire les maux d'estomac, prenez TARO-CLOMIPRAMINE avec de la nourriture.
- Ne cessez pas de prendre TARO-CLOMIPRAMINE et ne modifiez pas la dose sans en parler avec votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Dépression

Adultes :

La dose initiale recommandée est de 25 mg par jour. Votre médecin peut augmenter la dose par paliers de 25 mg jusqu'à une dose quotidienne de 150 mg à 200 mg, sur une période de plusieurs semaines, selon votre état.

Personnes âgées :

Des posologies plus faibles sont recommandées pour les patients âgés. La dose initiale recommandée est de 20 mg à 30 mg par jour, en doses fractionnées.

Trouble obsessionnel-compulsif**Adultes :**

La dose initiale recommandée est de 25 mg par jour. Votre médecin peut augmenter la dose par paliers de 25 mg jusqu'à une dose quotidienne de 100 ou 150 mg à 200 mg, sur une période de 2 semaines, selon votre état.

Enfants et adolescents (10 à 17 ans) :

Peu d'information est disponible pour l'usage d'TARO-CLOMIPRAMINE chez les enfants âgés de 10 à 17 ans alors, l'utilisation d'TARO-CLOMIPRAMINE n'est pas recommandée pour cette population. La dose de départ recommandée pour ce groupe d'âge peut être 25 mg, jusqu'à une dose quotidienne de 100 à 150 mg ou 3 mg/kg de poids corporel, en choisissant la plus faible des deux.

Personnes âgées :

Des posologies plus faibles sont recommandées pour les patients âgés. La dose initiale recommandée est de 20 à 30 mg par jour, en doses fractionnées.

Surdose :

Vous pourriez présenter les signes suivants d'une affection si vous prenez une dose de TARO-CLOMIPRAMINE supérieure à la dose qui vous a été prescrite : somnolence, stupeur (incapacité de bouger malgré un état de conscience intact), contractions musculaires irrégulières, vomissements, coloration bleue de la peau, instabilité psychomotrice, agitation, réflexes exacerbés, raideur musculaire, torsion et torsion convulsive des mains et des pieds, convulsions (crises).

Les autres signes d'un surdosage comprennent la fièvre, la dilatation anormale des pupilles, la diminution ou l'absence de production d'urine, la constipation, les essoufflements, des variations de la tension artérielle, des battements cardiaques rapides ou irréguliers, des changements sur le tracé électrocardiogramme de l'ECG, la crise cardiaque et le coma.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'TARO-CLOMIPRAMINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'TARO-CLOMIPRAMINE, prenez-le dès que vous vous en apercevez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Ne doublez pas votre dose pour rattraper une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-CLOMIPRAMINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TARO-CLOMIPRAMINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- maux de tête;
- sécheresse de la bouche;
- constipation;
- diarrhée;
- nausées et vomissements;
- Indigestion
- douleur ou crampes à l'estomac;
- changement de l'appétit;
- gain de poids;
- somnolence, fatigue;
- troubles du sommeil, cauchemars;
- tremblements;
- spasmes musculaires, faiblesse musculaire;
- étourdissements;
- nervosité;
- transpiration;
- bouffées de chaleur;
- sensibilité accrue de la peau au soleil;
- bâillements;
- changements de la vision, vision trouble;
- changement de la libido;
- incapacité à avoir ou à maintenir une érection;
- incapacité à éjaculer ou retard d'éjaculation;
- perte de cheveux.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			

Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de « tête légère ». Peut se produire quand vous vous levez après avoir été assis ou couché.	✓		
FRÉQUENT			
Neuropathie périphérique : engourdissement ou sensation de picotements dans les mains ou les pieds		✓	
Changements dans les sentiments et les comportements : confusion, hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas), anxiété, agitation, instabilité psychomotrice, aggravation de la dépression, pensées suicidaires, humeur extrêmement euphorique ou irritable, problèmes de mémoire, impression d'irréalité, changements dans votre perception de la réalité, désorientation, pensées ou discours qui n'ont pas de sens.			✓
Problèmes de rythme cardiaque: rythme cardiaque irrégulier, rythme cardiaque rapide, palpitations, essoufflement, évanouissement, perte de conscience.			✓
Manie: humeur élevée ou irritée, réduction du besoin de dormir, fuite des idées, malaise, activité physique excessive		✓	
RARE			
Crises convulsives ou convulsions : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
TRÈS RARE			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	

Troubles du mouvement : spasmes et contractions musculaires continus, muscles rigides, agitation, lenteur des mouvements, tremblements, mouvements irréguliers ou saccadés			✓
Crise cardiaque : douleur ou malaise à la poitrine, sensation de « tête légère », essoufflement, douleur à la mâchoire, au cou ou au dos, douleur au bras ou à l'épaule, sueurs froides, nausées, vomissements			✓
Accident vasculaire cérébral (AVC) : engourdissement ou faiblesse soudains du visage, du bras ou de la jambe, surtout d'un côté du corps, confusion, difficulté à parler, problèmes de vision, faiblesse, étourdissements, perte de coordination			✓
Problèmes de foie : douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, selles pâles		✓	
Bronchospasme : toux, sensation de serrement dans la poitrine, respiration sifflante, essoufflements, difficulté à respirer.			✓
Changements hormonaux : grossissement des seins chez l'homme, grossissement des seins et production de lait anormale chez la femme, enflure des testicules, menstruations irrégulières.		✓	
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	

Réactions allergiques : eruption cutanée, urticaire, petites taches mauves, rouges ou brunes sur la peau, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres et de la langue, difficulté à avaler ou à respirer, fièvre.			✓
Symptômes de sevrage : nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, insomnie, nervosité, anxiété, maux de tête, malaise général, augmentation de la température corporelle, irritabilité, changements de comportement		✓	
Dépression de la moelle osseuse : se faire facilement des bleus, saignement, saignements de nez, saignements des gencives, taches rouges sur la peau, fièvre et frissons, éruption cutanée, fatigue extrême, peau et lèvres pâles			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : perte d'énergie, fatigue, faiblesse ou crampes musculaires, convulsions		✓	
Automutilation ou suicide : pensées ou actions sur le fait de se blesser ou de se tuer ou de tuer d'autres personnes			✓
Toxicité sérotoninergique : réaction pouvant causer des sentiments d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			✓
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	

<p>Syndrome de secretion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) : urine concentrée (couleur foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion et crises d'épilepsie (convulsions) pouvant être causés par une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.</p>			✓
<p>Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) (réaction cutanée grave pouvant entraîner la mort, pouvant toucher un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée grave, peau qui pèle, ganglions lymphatiques enflés, symptômes semblables à ceux de la grippe, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne dans la poitrine, sensation de soif, besoin moins fréquent d'uriner, urine moins abondante.</p>			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez à une température ambiante comprise entre 15 °C et 30 °C dans un récipient hermétique, à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de TARO-CLOMIPRAMINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant www.taro.ca ou en téléphonant au 1-800-268-1975.

Le présent dépliant a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc. 130 East drive, Brampton (Ontario) L6T 1C1

Dernière révision : 17 octobre 2023