

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RHOTRIMINE (trimipramine)

**Comprimés à 12.5, 25, 50 et 100 mg
Capsules à 75 mg**

Antidépresseur tricyclique

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. St-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :
19 mai 2006

N° de contrôle de la préparation : 105835

Version s-a 1.0 datée le 19 mai 2006

ACTION

Le RHOTRIMINE (trimipramine) est un antidépresseur tricyclique doué d'une action sédative. Il possède également des propriétés anticholinergiques et potentialise les transmissions nerveuses du sympathique, probablement en bloquant la ré-absorption de la norépinéphrine libérée par les neurones pré-synaptiques. La trimipramine exerce sur le cœur un effet quinidoïde et produit sur les tracés ECG et EEG des changements semblables à ceux des autres antidépresseurs tricycliques.

INDICATIONS

Le RHOTRIMINE (trimipramine) est indiqué dans le traitement des états dépressifs. Il est particulièrement efficace dans la dépression endogène et peut également s'avérer utile chez certains sujets souffrant de dépression névrotique.

CONTRE-INDICATIONS

Le RHOTRIMINE (trimipramine) est contre-indiqué dans les cas où il existe une hypersensibilité connue au médicament. Il ne faut pas oublier non plus la possibilité d'une sensibilité croisée avec d'autres dérivés de la dibenzazépine.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ne doivent pas être administrés concurremment avec le RHOTRIMINE, et il est recommandé de compter un délai de deux semaines avant d'instituer le traitement au RHOTRIMINE chez les sujets antérieurement soumis aux IMAO. Le traitement au RHOTRIMINE doit être commencé à doses faibles qu'on augmentera progressivement selon la tolérance et la réponse obtenue.

Vu ses propriétés anticholinergiques, le RHOTRIMINE est contre-indiqué chez les sujets atteints de glaucome à angle fermé ou d'hypertrophie prostatique.

Il est contre-indiqué également pendant la première phase de rétablissement après un infarctus du myocarde, et en présence d'insuffisance cardiaque aiguë.

MISES EN GARDE

Il a été rapporté que les antidépresseurs tricycliques, surtout à doses élevées, peuvent provoquer des arythmies, de la tachycardie sinusale et une prolongation du temps de conduction. Quelques cas de mort subite et imprévue ont été signalés chez des sujets souffrant de troubles cardiovasculaires. L'infarctus du myocarde et des attaques cérébrales ont aussi été observés avec les médicaments de cette classe. Par conséquent, il faut administrer le RHOTRIMINE (trimipramine) avec prudence, chez les sujets ayant des antécédents d'affection cardiovasculaire ou présentant des troubles circulatoires, ainsi que chez les malades âgés. Dans ces cas, il faut commencer le traitement à faibles doses,

qu'on n'augmentera graduellement que si le besoin s'en fait sentir et que le produit est bien toléré.

Une étroite surveillance est de rigueur chez les hyperthyroïdes ainsi que chez les sujets soumis à la thyrothérapie.

Il faut prévenir les malades traités au RHOTRIMINE qu'ils devront s'abstenir de conduire une voiture ou d'exercer des fonctions exigeant de l'attention ou une bonne coordination de mouvements, tant que leur réaction au produit n'aura pas été clairement établie. Il faut les informer aussi que le traitement peut potentialiser, chez eux, les effets de l'alcool.

Utilisation pendant la grossesse

La sûreté de la trimipramine pendant la grossesse et la lactation n'a pas encore été établie; il ne faut donc pas employer le produit chez les femmes susceptibles d'enfanter ou chez celles qui allaitent à moins que, de l'avis du médecin traitant, les avantages thérapeutiques ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou le nourrisson.

Utilisation chez les enfants

L'administration de RHOTRIMINE est déconseillée chez les enfants parce que la sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas encore été établies dans leur cas.

PRÉCAUTIONS

Le RHOTRIMINE (trimipramine) peut précipiter ou aggraver les manifestations psychotiques chez les schizophrènes ou les crises maniaques ou hypomaniaques chez les maniaco-dépressifs. Chez ces sujets, il peut s'avérer nécessaire de diminuer les doses, d'arrêter le traitement ou d'administrer un antipsychotique.

Chez les malades souffrant de dépression grave, le risque de suicide subsiste tant qu'une rémission importante n'a pas été obtenue. Il faut donc les surveiller de très près tout le temps du traitement et penser au besoin possible d'une hospitalisation ou d'un traitement simultané à l'électrochoc. Il faut veiller à ce que des malades de ce genre n'aient pas accès à des quantités importantes de trimipramine. Comme il est connu que les tricycliques abaissent le seuil des convulsions, il faut user de prudence si l'on administre la trimipramine à des sujets ayant des antécédents de troubles convulsifs. L'administration concurrente de trimipramine et d'ECT peut dans ces cas comporter des risques et, en conséquence, un tel traitement doit être réservé aux sujets pour lesquels il est considéré comme essentiel.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent entraîner un iléus paralytique, surtout chez les personnes âgées ou hospitalisées. Il faut donc prendre les mesures nécessaires dès que la constipation apparaît.

Si l'on entreprend un traitement au RHOTRIMINE en association avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central tels que l'alcool, les barbituriques ou autres déprimeurs du SNC, il faut garder à l'esprit la possibilité d'une potentialisation.

Les tricycliques peuvent aussi bloquer les effets antihypertensifs de la guanéthidine et des produits apparentés.

Si la trimipramine est administrée concurremment avec des anticholinergiques ou des sympathomimétiques, une étroite surveillance du sujet et un ajustement judicieux des doses sont nécessaires. La prudence est également de rigueur si les malades reçoivent en même temps des antidépresseurs tricycliques et des doses élevées d'éthchlorvynol.

Il faut employer la trimipramine avec précaution chez les sujets présentant des troubles du foie ou des antécédents d'atteinte hépatique ou de dyscrasie sanguine. Quand la trimipramine est administrée à doses élevées ou pendant des périodes prolongées, des numérations globulaires et des épreuves fonctionnelles du foie doivent être pratiquées régulièrement.

EFFETS SECONDAIRES

Vu les analogies entre les antidépresseurs tricycliques, il est nécessaire d'envisager chacune des réactions suivantes lorsqu'on administre la trimipramine. En fait, certaines de ces réactions n'ont pas été observées avec la trimipramine.

Sur le comportement

Somnolence (surtout au début du traitement), fatigue, surexcitation, agitation, nervosité, insomnie, poussées d'hypomanies ou de manies, activation d'une psychose latente, désorientation, confusion, hallucinations, idées délirantes, cauchemars, énervement, anxiété, étourdissements.

Sur le système neurologique

Convulsions, étourdissements, dysarthrie, ataxie, tremblement, dystonie, symptômes extrapyramidaux, engourdissements, picotements, paresthésie des membres, neuropathie périphérique, maux de tête, modification des tracés EEG, bourdonnement d'oreilles, difficultés d'élocution.

Sur le système nerveux autonome

Sécheresse de la bouche, rétention urinaire, constipation, iléus paralytique, troubles d'accommodation, vision brouillée, précipitation d'un glaucome latent ou aggravation d'un glaucome déclaré, mydriase, vertige, syncope.

Sur le système cardiovasculaire

Palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique, hypertension, effet quinidinoïde et autres altérations réversibles du tracé ECG soit : aplatissement ou inversion des ondes T, bloc de branche du faisceau, déflexion des segments S-T, prolongation du temps de

conduction et asystole, arythmies, bloc cardiaque, fibrillation, infarctus du myocarde, crise cardiaque et mort soudaine chez les sujets atteints de troubles cardiovasculaires.

Sur le système endocrinien

Changements dans la libido, gain ou perte de poids, enflure des testicules, gynécomastie et impuissance chez l'homme, gonflement des seins et galactorrhée chez la femme, élévation et chute des taux de glycémie.

Sur le système gastro-intestinal

Nausées, malaises épigastriques, brûlures d'estomac, vomissements, anorexie, augmentation de l'appétit, stomatite, sensations gustatives bizarres, diarrhée.

Effets allergiques ou toxiques

Éruption cutanée, œdème, prurit, photosensibilité, jaunisse obstructive, dépression de la moelle osseuse se manifestant de diverses façons : agranulocytoses, leucopénie, éosinophilie, purpura et thrombocytopénie.

Effets divers

Faiblesse, fréquence urinaire augmentée, transpiration abondante, alopecie, gonflement des parotides, «langue noire».

Symptômes du sevrage

Un arrêt brusque du traitement après administration prolongée peut engendrer des nausées, maux de têtes et malaises, mais ces symptômes ne sont pas des signes d'accoutumance.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Somnolence, mydriase, dysarthrie, faiblesse générale, surexcitation, agitation, hyperactivité des réflexes, spasmes et rigidité musculaires, hypothermie, hyperpyrexie, vomissements, transpiration, pouls rapide et filiforme, crises convulsives, hypotension grave, hypertension, tachycardie, troubles de conduction cardiaque, arythmie, insuffisance cardiaque globale, collapsus circulatoire, dépression respiratoire et coma. Chez les sujets souffrant de glaucome, même des moyennes peuvent précipiter une crise.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être essentiellement symptomatique. Les arythmies cardiaques et les implications du SNC constituent les risques les plus menaçants et peuvent se produire subitement, même lorsque les premiers symptômes observés ont semblé bénins. Par conséquent, dans les cas de surdosage et particulièrement chez les enfants, les sujets doivent être hospitalisés et surveillés de très près.

Il faut vider l'estomac le plus rapidement possible par un lavage gastrique ou, si le malade est conscient, en provoquant le vomissement. Il peut s'avérer utile de laisser la sonde gastrique en place et d'irriguer l'estomac (avec un liquide électrolytique équilibré) tout en pratiquant continuellement l'aspiration ce qui, en principe, assure une élimination plus rapide du produit hors de l'organisme. Si le sujet est inconscient, avant d'effectuer le lavage gastrique, il faut pratiquer un tubage endotrachéal à l'aide d'une sonde entourée d'un manchon, et s'abstenir de provoquer le vomissement. L'administration de charbon de bois activé peut contribuer à réduire l'absorption du RHOTRIMINE. Dans les cas d'intoxication grave, on peut avoir recours à la dialyse bien que ce procédé soit d'une efficacité douteuse dans l'intoxication par les tricycliques, parce que les taux plasmatiques de ces médicaments sont faibles.

Le traitement doit viser à assurer le maintien des fonctions vitales. Les voies respiratoires doivent rester libres. Une respiration défaillante doit être assistée par des moyens artificiels, mais il faut s'abstenir d'utiliser des stimulants respiratoires. On doit combattre l'hyperpyrexie par des moyens extérieurs, enveloppements froids et bains d'éponge à l'eau fraîche. Chez le sujet inconscient, la vessie doit être vidée par cathéter.

Chez tous les sujets intoxiqués, et plus particulièrement en présence d'anomalies ECG, le monitoring ECG dans une unité de soins intensifs est recommandé, et doit être poursuivi plusieurs jours après que le rythme cardiaque est redevenu normal. La digitale peut être utilisée mais avec prudence à cause de son effet sur la conduction cardiaque. Si une digitalisation rapide s'impose pour le traitement d'une insuffisance cardiaque globale, il faut utiliser le produit avec beaucoup de précaution.

La stimulation externe doit être réduite au minimum afin de restreindre la tendance aux convulsions. Si un anticonvulsivant est nécessaire, administrer du diazépam par voie intraveineuse; ne pas injecter de barbituriques parce qu'ils augmentent la dépression respiratoire, surtout chez les enfants, et peuvent aggraver l'hypotension et le coma. Le choc doit être combattu par des traitements d'appoint : liquides intraveineux, oxygénation et corticostéroïdes. Les hypertenseurs comme la noradrénaline (**non** l'adrénaline) sont rarement indiqués et ne doivent être administrés qu'après mûre réflexion et sous monitoring continu.

Il a été rapporté que l'administration intraveineuse lente de salicylate de physostigmine inverse la plupart des effets du surdosage tricyclique sur le système cardiovasculaire et de ses effets anticholinergiques sur le SNC. La dose recommandée chez les adultes est de 1 à 2 mg en injection intraveineuse **très** lente. Chez les enfants, la dose initiale ne doit pas dépasser 0.5 mg et doit être ajustée par la suite selon l'âge et l'effet obtenu. Comme la physostigmine a une action de courte durée, il est parfois nécessaire d'en répéter l'administration à des intervalles de 30 à 60 minutes.

Avec ces produits tricycliques, il est arrivé qu'on ait eu à déplorer des mortalités dues à un surdosage délibéré ou accidentel. Comme la tendance au suicide est grande chez les sujets déprimés, ils peuvent parfois tenter de se suicider par d'autres moyens pendant la phase même de rétablissement apportée par les tricycliques. Donc, il faut toujours garder

à l'esprit la possibilité que le malade s'avise d'ingérer d'autres produits alors qu'il est soumis à un tricyclique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comme avec les autres psychotropes, la posologie du RHOTRIMINE (trimipramine) doit être adaptée aux besoins individuels des malades. Il faut commencer le traitement à la plus faible dose recommandée qu'on augmente ensuite graduellement, en tenant compte du résultat obtenu et de toute manifestation d'intolérance. Il ne faut pas oublier qu'au début du traitement, la réponse thérapeutique tarde généralement à se manifester et que ce délai peut durer de quelques jours à quelques semaines. Le fait d'augmenter les doses n'abrège pas cette période de délai normalement et peut augmenter la fréquence des effets secondaires.

Dose initiale

Adultes

La dose initiale recommandée est de 75 mg par jour en deux ou trois prises. Au début, on peut vérifier la tolérance en n'administrant que 25 mg le soir du premier jour du traitement. Puis, on augmente cette dose par paliers de 25 mg, généralement jusqu'à concurrence de 150 mg par jour, en augmentant de préférence les prises de fin d'après-midi ou de soirée. Dans le cas de grands déprimés, il peut être nécessaire de donner une dose initiale plus élevée, soit 100 mg par jour en deux ou trois prises. La dose optimale habituelle est de 150 à 200 mg par jour, mais certains malades peuvent nécessiter jusqu'à 300 mg par jour, pourvu que la tolérance et la réponse obtenue le justifient.

Malades âgés ou débilisés

Chez ces malades, il est conseillé d'administrer une dose d'essai de 12.5 à 25 mg puis 45 minutes après, d'examiner le malade assis et debout, afin de vérifier s'il y a hypotension orthostatique. La dose initiale ne doit généralement pas dépasser 50 mg par jour en prises fractionnées, puis on l'augmente chaque semaine de 25 mg maximum, jusqu'à la dose thérapeutique usuelle de 50 à 150 mg par jour. Il faut vérifier fréquemment la tension artérielle et le rythme cardiaque, surtout chez les sujets dont la fonction cardiovasculaire est instable.

Dose d'entretien

Une fois qu'on a obtenu une réponse thérapeutique satisfaisante, il faut ajuster la posologie à la dose-seuil efficace contre la symptomatologie. Continuer le traitement pendant toute la durée de la crise dépressive, afin de réduire au minimum la possibilité d'une rechute, après une première amélioration.

Quand la dose d'entretien a été établie tel que décrit plus haut, le RHOTRIMINE peut être administré en une seule dose au coucher, à condition que ce régime thérapeutique soit bien toléré.

PRÉSENTATIONS

Comprimés:

- 12.5 mg: Chaque comprimé rond, verni, de couleur rose foncé, contient trimipramine 12.5 mg. Un côté du comprimé est neutre et l'autre côté porte le sigle "RH". Flacons de 100.
- 25 mg: Chaque comprimé rond, verni, de couleur rose foncé, contient 25 mg de trimipramine. Un côté du comprimé est neutre et l'autre côté porte l'inscription du dosage "25". Flacons de 100 et de 500.
- 50 mg: Chaque comprimé rond, verni, de couleur rose foncé, contient 50 mg de trimipramine. Un côté du comprimé est neutre et l'autre côté porte l'inscription du dosage "50". Flacons de 500.
- 100 mg: Chaque comprimé rond, verni, de couleur rose foncé, contient 100 mg de trimipramine. Un côté du comprimé est neutre et l'autre côté porte l'inscription du dosage "100". Flacons de 100.

Capsules:

Chaque capsule de gélatine No. 1, opaque, dont la tête est de couleur rose et le corps de couleur chamois, contient trimipramine 75 mg. Flacons de 500.

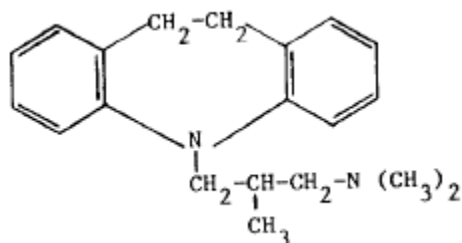
Ingrédients non médicinaux:

Comprimés: AD&C rouge n° 3, anhydride acétique, cellulose, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, érythrosine, lactose, oxyde de titane, phtalate de diéthyle, stéarate de magnésium, talc et zéine. Sans tartrazine.

Capsules : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 3, D&C jaune n° 10, gélatine, oxyde de titane, phosphate de calcium, polacrillin de potassium et stéarate de magnésium. Sans tartrazine.

CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

(diméthylamino-3 méthyl-2 propyl)-5 iminodibenzyle, dont la formule développée peut être représentée comme suit :



Chez le lapin et le rat, la trimipramine exerce comme les autres anti-dépresseurs tricycliques, un antagonisme vis-à-vis de la dépression causée par la réserpine ou consécutive à l'électrochoc. Elle potentialise aussi la narcose à l'éther et à l'hexobarbital et réduit l'activité spontanée chez la souris, mais elle ne possède pas d'action cataleptique et ne modifie pas de façon significative les réponses dues au réflexe conditionné.

Le RHOTRIMINE exerce une action anticonvulsivante vis-à-vis de l'électrochoc supramaximal, un effet proconvulsivant sur les convulsions provoquées par le métrazol. Elle manifeste *in vitro* une activité antisérotonine et antihistaminique, et possède en outre des propriétés anti-émétiques et analgésiques.

Comme les autres tricycliques, la trimipramine potentialise les effets hypertenseurs de la noradrénaline, mais diminue ou inverse ceux de l'adrénaline. Elle a aussi des propriétés anticholinergiques.

En injection intraveineuse, elle abaisse la pression sanguine de façon transitoire et produit une tachycardie de courte durée. Comme avec les autres tricycliques, chez le chien anesthésié à l'hydrate de chloral, des doses subtoxiques ralentissent la conductivité du muscle cardiaque et allongent le complexe QRS donnant les signes d'un effet quinidinoïde.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ chez la souris est de 58 mg/kg i.v., 200 mg/kg s.c et 250 mg/kg p.o.

Aux doses toxiques, les animaux présentèrent des convulsions sporadiques et de la dépression; ils moururent par arrêt respiratoire pendant un crise convulsive terminale. Aux doses subtoxiques, les souris se manifestèrent par une hyperactivité psychomotrice marquée, mais elles réagirent fortement à une gamme de stimuli (sonores et mécaniques).

Chez le rat, la DL₅₀ est de 1140 mg/kg p.o.

Chez le chien, les doses uniques allant jusqu'à 2000 mg/kg n'ont pas causé de mortalité. Ceci peut être dû, soit à la faible toxicité du produit, soit au rejet, par vomissement, d'une partie de la dose. À toutes les doses, les animaux présentèrent une diminution de l'activité, de la dyspnée et de la prostration.

Toxicité subaiguë

Les études de toxicité subaiguë chez le rat, à des doses orales de 0, 20 et 40 mg/kg, et chez le chien à 0, 15 et 30 mg/kg, n'ont pas affecté la courbe pondérale des groupes d'animaux traités. Les tests hématologiques effectués avant, pendant et après le traitement ont donné des résultats normaux chez le rat alors que chez le chien, des signes d'anémie sont apparus à la fin du traitement. Une légère augmentation des sels biliaries dans l'urine et, occasionnellement des taux d'urobiline, fut notée mais sans atteinte du parenchyme hépatique.

Toxicité chronique

Au cours d'une étude de toxicité chronique, des doses orales de trimipramine de 6,67, 20 et 60 mg/kg furent administrées pendant 52 semaines chez le rat, et 26 semaines chez le chien; à la plus faible dose, aucun effet nocif n'a été enregistré sur la survie, le gain pondéral, l'apparence ou le comportement. Les tests hématologiques, le poids des organes, chez les deux espèces, et l'analyse d'urine, les transaminases, la phosphatase alcaline sérique et l'azotémie, chez le chien, se sont maintenus dans les limites normales. Des altérations mineures du foie et des reins, proportionnelles à la dose, furent notées chez les deux espèces; les modifications rénales furent un peu plus fréquentes chez le rat, principalement chez ceux traités à la dose de 20 mg/kg.

Études de reproduction

Des rates ayant reçu 0, 7 et 50 mg/kg par jour, du 6^e au 16^e jour de la gestation, ont mis bas des portées dont le nombre de petits n'a pas varié d'un groupe à l'autre.

Chez les rats des deux sexes, l'administration dans la diète de 0 et 500 mg/kg par jour, pendant un mois avant l'accouplement et, par la suite, pendant toute la gestation et la période de lactation, n'a pas produit de différences dans le nombre de petits par portée; on n'a pas constaté d'effets nocifs sur la fertilité ni aucun signe d'effets embryopathiques. Chez les lapines en gestation, des doses orales de 0, 6 à 7, 14 à 28 mg/kg n'ont produit d'effets tératogènes significatifs dans aucun groupe mais les résultats de cette étude ne sont pas concluants.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAN, T.A. Clinical pharmacology of the tricyclic antidepressants. *Applied Therapeutics*, 8, (9), 779-785, September 1966.
2. BURKE, B.V., SAINSBURY, M.J. and MEZO, B.A. A comparative trial of amitriptyline and trimipramine in the treatment of depression. *The Medical Journal of Australia*, 1, 1216, June 17, 1967.
3. DUNLEAVY, D.L.F., BREZINOVA, V., OSWALD, I., MacLEAN, A.W. and TINKER, M. Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. *Brit. J. Psychiat.*, 120, 1972.
4. GAMBS, POUGET, CHAMPEAU, MIRIBEL, MARINIER and AUGÉ. Aspects cliniques et électro-encéphalographiques du traitement par le 7162 R.P. *Ann. Méd.-Psychol.*, 120, 2 (3), 410-417, October 1962.
5. GERAUD, J., GAYRAL, L., MOUTON, P., CANDEBAT, L. and ROUX, G. Notes sur l'emploi de la triméproprimine (RHOTRIMINE) pour le traitement de la dépression et de la mélancolie. *Ann. Méd.-Psychol.*, 120, 2, (2), 258-262, July 1962.
6. HUSSAIN, M.Z. and CHAUDHRY, Z.A. Single versus Divided Daily Dose of Trimipramine in the treatment of Depressive Illness. *Am. J. Psychiatry*, 130, 10, 1142-1144, October 1973.
7. JUILLET, P., DOREY, R., COREAU, P. and RANCUREL, G. Action de la triméproprimine (7162 R.P.) dans certains états névrotiques. *Ann. Méd.-Psychol.*, 120, 1, (3), 586-592, March 1962.
8. JULOU, L., LEAU, O., DUCROT, R., FOURNEL, J. and BARDONE, M.C. Propriétés pharmacodynamiques générales du (diméthylamino-3'méthyl-2' propyl-1')-5 iminodibenzyle (7162 R.P.) et de ses isomères optiques, droit (10663 R.P.) et gauche (10645 R.P.). *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 155, (2), 307-312, August 31, 1961.
9. KRISTOF, F.E., LEHMANN, H.E and BAN, T.A. Systematic studies with trimipramine - a new antidepressive drug. *Cant. Psychiat. Assoc. J.*, 12, (5), 517-520, October 1967.
10. LAMBERT, P.A. and GUYOTAT, J. Un nouvel antidépresseur sédatif dérivé de l'iminodibenzyle, le 7162 R.P. Essais thérapeutiques. *Presse Méd.*, 69, (31), 1425-1428, June 1961.

11. LAMBERT, P.S., GUYOTAT, J and CHARRIOT, G. La triméproprimine (7162 R.P.) un nouvel antidépresseur à propriétés sédatives et tranquillisantes. *Ann. Méd.-Psychol.*, 119, 2, (4), 713-718, November 1961.
12. MARSHALL, B. The treatment of depression in general practice by a single-dose schedule. *The Practitioner*, 206, 806-810, June 1971.
13. RICKELS, K., GORDON, P.E., WEISE, C.C., BAZILIAN, W.E., FELDMAN, H.S., and WILSON, D.A. Amitriptyline and Trimipramine in Neurotic Depressed Outpatients : A Collaborative Study. *Amer. J. Psychiat.* 127(2) : 208-218, Aug. 1970.
14. ROULEAU, Y. L'emploi du RHOTRIMINE dans les états dépressifs. *Laval Méd.*, 35, (10), 1091-1092, December 1964.
15. SALZMANN, M.M. A controlled trial with trimipramine, a new antidepressant drug. *Brit. J. Psychiat.*, 111, (480), 1105-1106, November 1965.
16. SMITH, R., AMIN, M.M. and BAN, T.A. Trimipramine in the treatment of depression : a comparison of single vs divided dose administration. *Psychopharmacology Bulletin*, 14, (1), 42-43, 1978.
17. VALENTINE, M. A Profile for Trimipramine. *J. Int. Med. Res.*, 4, 125-127, 1976.