

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TRAZOREL®

COMPRIMÉS DE CHLORHYDRATE DE TRAZODONE, USP

50 mg, 100 mg, 150 mg

ANTIDÉPRESSEUR

Valeant Canada limitée/Limited
4787, rue Levy
Montréal, Québec
H4R 2P9

Date de préparation : Le 15 avril 2005
Date de révision: Le 23 mars 2009

N° de contrôle : 126927

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TRAZOREL**[®]

COMPRIMÉS DE CHLORHYDRATE DE TRAZODONE, USP

50 mg, 100 mg, 150 mg

Antidépresseur

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de trazodone est un composé psychoactif possédant des propriétés sédatives et antidépresseives. Son mécanisme d'action sur les êtres humains n'est pas bien connu.

Propriétés pharmaco-kinétiques

Absorption

Le chlorhydrate de trazodone est bien absorbé après une administration orale, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 30 minutes à deux heures suivant l'ingestion du médicament. La prise d'aliments peut quelque peu retarder son absorption et augmenter la quantité de médicaments absorbée. Aux concentrations atteintes à des doses thérapeutiques, 89 à 95 % de trazodone se fixe aux protéines *in vitro*.

Métabolisme

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains montrent que le trazodone est métabolisé en un métabolite actif, le m-chlorophénylpipérazine (mCPP), par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). D'autres voies métaboliques impliquées dans le métabolisme du trazodone n'ont pas encore été bien caractérisées.

Élimination

Il a été démontré qu'environ 60 à 70 % du chlorhydrate de trazodone marqué ¹⁴C était excrété dans l'urine dans les deux jours, et entre 9 et 29 % dans les selles sur une période de 60 à 100 heures.

Chez certains patients, le TRAZOREL peut s'accumuler dans le plasma.

Interactions médicamenteuses

(Voir aussi la rubrique PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses) Des études *in vitro* sur le métabolisme des médicaments montrent que le trazodone est un substrat de l'enzyme cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et le métabolisme du trazodone peut être inhibé par les inhibiteurs du CYP3A4 tels kétoconazole, ritonavir, et indinavir. Les effets de l'administration à court terme du ritonavir (200 mg deux fois par jour, quatre doses) sur la pharmacokinétique d'une seule dose de trazodone (50 mg) ont fait l'objet d'une étude dans laquelle ont participé 10 sujets en santé. Le taux de C_{max} du trazodone s'est accru de 34 %, l'aire sous la courbe de concentration

a augmenté 2,4 fois, la période de demi-vie a augmenté de 2,2 fois, et le coefficient d'épuration a diminué de 52 %. Des effets indésirables, notamment la nausée, l'hypotension et la syncope ont été observés lors de l'administration concomitante de ritonavir et de trazodone.

La carbamazépine induit le CYP3A4. Après l'administration concomitante de la carbamazépine à une posologie quotidienne de 400 mg avec du trazodone à une posologie quotidienne de 100 mg à 300 mg, la carbamazépine a fait diminuer les concentrations plasmiqes de trazodone (tout comme celles du mCPP) de 76 % et 60 %, respectivement, comparativement aux valeurs observées avant l'administration de la carbamazépine.

Voici ci-après le profil pharmacocinétique de TRAZOREL (ICN Canada ltée*) en comparaison de Desyrel® (Laboratoires Bristol Canada) :

TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ TRAZOREL (100 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (en % CV)			
PARAMÈTRE (moyennes)	TRAZOREL ICN Canada*	DESYREL® Lab. Bristol Canada	RATIO des moyennes géométriques
ASC _T (ng.h/mL)	9 068,47 9 468,41 (32 %)	8 987,33 9 478,83 (34 %)	100
ASC _I (ng.h/mL)	9 417,57 9 885,49 (35 %)	9 278,08 9 863,72 (38 %)	100
C _{max} (ng/mL)	1 213,47 1 236,17 (20 %)	1 185,23 1 210,61 (21 %)	102
T _{max} (h)	1,86 (44 %)	2,29 (54 %)	
T _{1/2} (h)	5,6	6,0	

Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés par des moyennes arithmétiques.

* Changement de nom de société en celui de Valeant Canada limitée/Limited

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La valeur du TRAZOREL (chlorhydrate de trazodone) réside dans son action sur le plan du soulagement symptomatique de la dépression.

CONTRE-INDICATIONS

TRAZOREL (chlorhydrate de trazodone) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses composés.

MISES EN GARDE

Le trazodone a été associé au priapisme. Dans environ 33 % des cas signalés, une intervention chirurgicale s'est avérée nécessaire et, chez un certain nombre d'entre eux, il en a résulté un dysfonctionnement érectile permanent ou l'impuissance. Les patients de sexe masculin ayant des érections prolongées ou non appropriées doivent cesser immédiatement de prendre ce médicament et consulter leur médecin. Si l'état persiste pendant plus de 24 heures, le médecin traitant doit consulter un urologue ou un spécialiste approprié afin de décider quel traitement adopter.

Il faut faire preuve de prudence dans l'administration du TRAZOREL aux patients atteints d'une maladie cardiaque; il convient de surveiller ces patients de près, puisque des antidépresseurs (dont le TRAZOREL) ont été associés à l'occurrence d'arythmie cardiaque. Des études cliniques effectuées récemment chez des patients souffrant d'une cardiopathie préexistante ont révélé que le chlorhydrate de trazodone peut être arythmogène chez certains sujets de ce groupe. Parmi les types d'arythmies observées, signalons la contraction cardiaque prématurée (extrasystole ventriculaire) isolée, les couplets ventriculaires et, chez deux patients, de brefs épisodes (trois à quatre battements) de tachycardie ventriculaire. Après la mise en marché du trazodone, plusieurs médecins ont signalé, au cours d'un traitement par le trazodone, des cas d'arythmie chez des patients atteints d'une cardiopathie préexistante et chez quelques patients qui n'étaient pas atteints d'une cardiopathie préexistante. L'administration du TRAZOREL (chlorhydrate de trazodone) n'est pas recommandée durant la phase initiale de rétablissement d'un patient à la suite d'un infarctus du myocarde.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Précautions générales : La possibilité de suicide chez le patient déprimé est toujours présente au cours du traitement et jusqu'à ce qu'une rémission marquée survienne. Par conséquent, on doit tenir compte de cette possibilité lorsque l'on détermine le nombre de comprimés à prescrire. De plus, les patients à tendance suicidaire ne devraient jamais avoir accès à une grande quantité de trazodone.

Des crises d'épilepsie tonico-clonique ont été observées chez un petit nombre de patients. La plupart de ces patients étaient déjà traités à l'aide d'anticonvulsivants pour ces crises déjà diagnostiquées.

Conduite automobile : Étant donné que le chlorhydrate de trazodone peut réduire l'aptitude mentale ou physique du patient, ou les deux à la fois, requise pour accomplir des tâches potentiellement dangereuses, telles la conduite d'une automobile ou l'opération de certaines machines, il faut prévenir le patient de ne pas s'engager dans ce genre d'activités si ses capacités sont réduites.

Interactions médicamenteuses : Des études *in vitro* du métabolisme du médicament suggèrent qu'il y a un potentiel d'interactions médicamenteuses lorsque le trazodone est administré en conjugaison avec des inhibiteurs du CYP3A4. Le ritonavir, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a fait augmenter les valeurs du C_{max} , de l'aire sous la courbe de concentration et de la période de demi-vie, et diminuer le coefficient d'épuration de trazodone après l'administration du ritonavir à

une posologie de deux doses par jour pendant deux jours. Des effets indésirables, notamment la nausée, l'hypotension et la syncope ont été observés lors de l'administration concomitante de ritonavir et de trazodone. Il est probable que le kétoconazole, l'indinavir et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, notamment l'itraconazole et le néfazodone, pourraient résulter en une augmentation substantielle des concentrations plasmiqes de trazodone, avec un potentiel d'effets indésirables. Si le trazodone est administré en conjugaison avec un puissant inhibiteur de CYP3A4, il conviendrait de songer à diminuer la dose du trazodone.

La carbamazépine, administrée en conjugaison avec le trazadone, a fait diminuer les concentrations plasmiqes de trazodone. Il convient de surveiller de près ces patients afin d'établir s'il y a lieu d'augmenter la dose de trazodone lorsque ces deux médicaments sont pris en conjugaison.

Le trazodone peut augmenter les effets de l'alcool et des barbituriques et des autres dépresseurs du SNC et les patients doivent donc être informés de cette possibilité.

Des concentrations sériques de digoxine et de phénytoïne ont été observées chez les patients recevant du chlorhydrate de trazodone en association avec l'un ou l'autre de ces médicaments. On connaît peu de choses sur l'interaction entre le chlorhydrate de trazodone et les anesthésiques généraux; par conséquent, on devrait cesser l'administration de TRAZOREL (chlorhydrate de trazodone) avant une chirurgie élektive aussi longtemps que cela est cliniquement possible.

Comme on ne sait pas si une interaction médicamenteuse entre le chlorhydrate de trazodone et les inhibiteurs de la MAO peut avoir lieu, on doit instituer le traitement par TRAZOREL (chlorhydrate de trazodone) avec beaucoup de prudence en augmentant progressivement la dose, au besoin, lorsqu'un inhibiteur de la MAO est administré en association avec TRAZOREL ou si son administration a été interrompue peu avant l'instauration du traitement par TRAZOREL.

TRAZOREL peut engendrer de l'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique et la syncope; on doit donc l'administrer prudemment aux patients qui reçoivent des antihypertenseurs et un ajustement de la dose du médicament antihypertenseur peut s'avérer nécessaire.

Il faut éviter l'administration concomitante d'électrochocs en raison de l'absence d'expérience à ce sujet.

On a rapporté l'incidence d'une augmentation et d'une diminution du temps de prothrombine chez les patients prenant du warfarine et aussi du chlorhydrate de trazodone.

Grossesse et allaitement : L'innocuité et l'utilisation du chlorhydrate de trazodone n'ayant pas été établies chez la femme enceinte, ce médicament ne doit pas être administré aux femmes aptes à procréer à moins que, selon l'avis du médecin, les bienfaits pour la patiente ne l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Étant donné que le chlorhydrate de trazodone ou ses métabolites ont été décelés dans le lait d'animaux en lactation, on ne doit pas l'administrer aux mères allaitantes à moins que les avantages possibles ne l'emportent sur les risques pour l'enfant.

Utilisation par les enfants : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de trazodone n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Épreuves de laboratoire : On recommande de procéder à la numération des globules blancs et d'effectuer une formule leucocytaire chez les patients qui présentent un mal de gorge, de la fièvre ou d'autres signes d'infection ou de dyscrasie et l'on doit cesser l'administration du trazodone si la numération des globules blancs ou le taux absolu de polynucléaires neutrophiles est inférieur à la normale.

Hyperprolactinémie et tumeurs du sein : Il existe des preuves expérimentales suffisantes pour conclure que l'administration chronique de psychotropes, comme le trazodone, qui augmentent la sécrétion de prolactine, peut induire des néoplasmes mammaires chez les rongeurs lorsque les conditions sont appropriées. D'après les expériences effectuées sur les cultures tissulaires, environ 33 % des cancers du sein chez l'être humain dépendent de la prolactine *in vitro*, un facteur d'importance potentielle si l'on envisage l'administration de ces médicaments à la femme chez laquelle un cancer du sein a déjà été dépisté.

Même si l'on a signalé des cas de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'impuissance, la signification sur le plan clinique des taux de prolactine sérique élevés ou de l'augmentation de la sécrétion et du cycle de reconstitution demeure inconnue pour la plupart des patients. Toutefois, ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées jusqu'à présent n'ont associé l'administration chronique de ces médicaments à une oncogenèse mammaire; les preuves disponibles à l'heure actuelle sont trop limitées pour être concluantes. (Consulter TOXICOLOGIE)

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées sont la somnolence, les nausées et les vomissements, la céphalée et la sécheresse de la bouche. Les autres réactions indésirables sont les suivantes :

Troubles comportementaux : somnolence, fatigue, léthargie, retard, vertige, étourdissement, difficulté à se concentrer, confusion, troubles de la mémoire, désorientation, excitation, agitation, anxiété, tension, nervosité, insomnie, cauchemars, colère, hostilité, et de rares cas d'hypomanie, de distorsions visuelles, d'hallucinations, d'illusions et de paranoïa.

Troubles neurologiques : tremblements, céphalée, ataxie, acathisie, raideur musculaire, dysarthrie, troubles du langage, vertige, tintement d'oreilles, picotements des extrémités, paresthésie, faiblesse, crises d'épilepsie tonico-cloniques (consulter PRÉCAUTIONS) et de rares cas d'altération du langage, de contraction musculaire, d'engourdissement, de dystonie et de mouvements involontaires.

Troubles du système nerveux autonome : sécheresse de la bouche, vision brouillée, diplopie, myosis, congestion nasale, constipation, transpiration, rétention urinaire, fréquence urinaire accrue et incontinence.

Troubles cardio-vasculaires : hypotension orthostatique, hypertension, tachycardie, palpitations, essoufflement, apnée, syncope, arythmies, intervalle P-R prolongé, fibrillation auriculaire, bradycardie, activité ectopique ventriculaire (y compris tachycardie ventriculaire), infarctus du myocarde, arrêt cardiaque et blocage de conduction.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, malaise gastro-intestinal, anorexie, augmentation de l'appétit.

Troubles endocriniens : priapisme (consulter les MISES EN GARDE), diminution et, plus rarement, augmentation de la libido, gain ou perte de poids, et de rares cas d'irrégularités menstruelles, d'éjaculation rétrograde et d'inhibition de l'éjaculation.

Allergénicité ou toxicité : éruptions cutanées, démangeaisons, œdème, et en de rares cas, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, modification des enzymes du foie et d'ictère par obstruction, angéite leucocytoblastique, éruptions maculopapuleuses purpuriques, photosensibilité et fièvre.

Autres : douleurs articulaires et musculaires, goût bizarre, salivation excessive, douleur à la poitrine, hématurie, yeux rouges, fatigués et irrités.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Symptômes : Le surdosage de trazodone peut provoquer une augmentation de la fréquence ou de la gravité de n'importe laquelle des réactions indésirables signalées précédemment, p. ex. l'hypotension et la sédation excessive. On a signalé le cas d'un patient qui avait tenté de se suicider et qui présentait des signes de somnolence et de faiblesse 3 heures après l'ingestion de 7,5 g (soit 12,5 fois la dose maximale par jour) de chlorhydrate de trazodone. Le rétablissement s'est fait sans complications. Aucun décès occasionné par un surdosage délibéré ou accidentel de trazodone administré seul n'a été signalé jusqu'à présent.

Il est recommandé de communiquer avec le centre local anti-poison pour des conseils en matière de gestion de tout cas présumé de surdose.

Traitement : Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le chlorhydrate de trazodone. Par conséquent, en présence d'un surdosage, il faut appliquer des mesures symptomatiques et instituer un traitement de soutien. Lorsque l'on soupçonne un cas de surdosage, le patient doit être hospitalisé aussi rapidement que possible et l'on doit procéder à un lavage d'estomac. La diurèse forcée peut aussi être utile pour faciliter l'élimination du médicament.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

La dose initiale doit être faible et augmentée progressivement; on doit noter rigoureusement la réponse clinique du patient ainsi que toute manifestation d'intolérance. Il faut se rappeler qu'il peut y avoir une phase latente avant la manifestation d'une réponse thérapeutique. Habituellement, l'augmentation rapide de la posologie ne réduit pas cette période de latence, mais elle peut contribuer à augmenter la fréquence des effets secondaires.

Posologie habituelle (adultes) : La dose initiale recommandée est de 150 à 200 mg/jour, répartie en 2 ou 3 doses fractionnées. TRAZOREL (chlorhydrate de trazodone) doit être pris peu de temps après un repas ou une légère collation de façon à réduire la survenue des réactions défavorables. Cette dose initiale devrait être augmentée progressivement par paliers de 50 mg, selon la tolérance et la réponse du patient, habituellement jusqu'à concurrence de 300 mg/jour en doses fractionnées. Dans certains cas, des doses de 400 mg/jour peuvent être nécessaires, et chez les malades hospitalisés, elles peuvent aller rarement jusqu'à 600 mg/jour. La présence de somnolence peut nécessiter l'administration de la plus grande partie de la dose quotidienne à l'heure du coucher ou une diminution de la posologie.

Lorsqu'une réponse convenable a été obtenue, la posologie peut être réduite graduellement et adaptée selon la réponse thérapeutique. Au cours du traitement d'entretien de durée prolongée, la posologie devrait être maintenue à la concentration efficace la plus faible.

Utilisation par les personnes âgées : Lorsque ce produit est administré à une personne âgée, les doses ne devraient pas dépasser la moitié de la dose recommandée pour les adultes et l'on doit ajuster la posologie selon la tolérance et la réponse du patient.

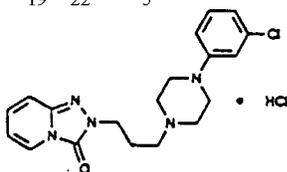
Étant donné que l'innocuité et l'efficacité de TRAZOREL n'ont pas été établies chez les enfants, l'emploi de ce produit n'est pas recommandé pour ce groupe.

DISPONIBILITÉ

Chaque comprimé de couleur pêche, de forme ronde et marqué d'une rayure concave avec la mention ICN T21 contient 50 mg de chlorhydrate de trazodone; Chaque comprimé de couleur blanche, de forme ronde et marqué d'une rayure concave avec la mention ICN T22 contient 100 mg de chlorhydrate de trazodone; Chaque comprimé de couleur pêche, de forme ronde et marqué d'une rayure concave avec la mention ICN T23 contient 150 mg de chlorhydrate de trazodone. TRAZOREL 100 et 150 mg est vendu en flacons de 100 et 500 comprimés. TRAZOREL 50 mg est vendu en flacons de 100, 250 et 500 comprimés.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Chlorhydrate de trazodone
 Groupe chimique : Triazolopyridine
 Nom chimique : 1,2,4-Triazolo-4,3-a-pyridin-3(2H)-one,2-3-4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl-,monochlorhydrate
 Formule moléculaire : $C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$



Formule développée :
 Poids moléculaire : 408,33
 Description : Chlorhydrate de trazodone, USP - se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou blanc cassé. La température de fusion est de 231 à 234 °C, lorsque sa détermination est

	effectuée sous vide dans un tube capillaire; sinon, le chlorhydrate de trazodone se décompose en fondant suivant une large gamme de températures inférieures à 230 °C.
Solubilité :	Peu soluble dans le chloroforme et dans l'eau.
Autres caractéristiques :	Le trazodone n'est pas relié chimiquement aux antidépresseurs tricycliques, tétracycliques ou autres antidépresseurs connus.
Conditions d'entreposage :	Conserver le trazodone dans un récipient hermétique et opaque, à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

COMPOSITION

Un comprimé de TRAZOREL contient :

Chlorhydrate de trazodone, USP, sodium de croscarmellose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose, povidone.

PHARMACOLOGIE

Le profil pharmacologique du trazodone diffère significativement de celui des autres agents psychopharmacologiques connus.

Le trazodone inhibe le captage de la sérotonine par la membrane neuronale. De petites doses du médicament bloquent la déplétion de la sérotonine cérébrale, par la fenfluramine, mais des doses de 50 mg/kg n'ont pas d'effet sur la concentration de la sérotonine dans le cerveau du rat. Dans les études expérimentales, le trazodone est un faible inhibiteur du recaptage de la noradrénaline mais est pratiquement inactif contre la l-dopamine, l'histamine et l'acétylcholine. On ne lui connaît pas d'action d'inhibition de la monoamine oxydase.

Le trazodone exerce une action dépressive sur le SNC, entraînant une activité motrice réduite chez le chat, le rat et la souris et une augmentation de la durée du sommeil induit par l'héxobarbital chez la souris. Il inhibe également la réponse d'évitement conditionnée chez le rat à des doses qui n'influencent pas la réponse non conditionnée (dose efficace 50 % = 19,5 mg/kg par voie orale). Le trazodone n'a pas d'effets anticonvulsivants, antirésérpine ou cataleptogéniques et son activité myorelaxante est très faible.

Chez la souris, la réponse à des stimuli douloureux est supprimée à des doses auxquelles l'activité motrice n'est pas touchée (< 10 mg/kg par voie orale) et les tremblements induits par l'oxotrémorine, la clonidine et la nicotine sont notablement inhibés par une dose de 12,5 mg/kg par voie i.p. Le trazodone protège le groupe de souris traitées contre la toxicité provoquée par l'amphétamine, mais n'inhibe pas le comportement stéréotypé dû à l'amphétamine ou à l'apomorphine.

Chez le rat, la perfusion de trazodone produit d'abord une baisse de la tension artérielle moyenne, suivie de modifications du tracé de l'ECG en conséquence seulement de l'hypotension produite. Chez le chien anesthésié, des doses graduelles de 1 jusqu'à 30 mg/kg par voie i.v. n'ont entraîné aucun effet sur la conduction du faisceau atrio-ventriculaire ni de signe de bloc cardiaque ou de perturbation du rythme cardiaque autre que le ralentissement du rythme sinusal normal, alors que 0,5 à 5 mg/kg d'imipramine a ralenti la conduction de l'influx ainsi que la transmission auriculaire.

L'effet du trazodone sur le cycle du sommeil-éveil chez le rat était comparable à celui de doses similaires d'imipramine; 10 mg/kg par voie orale ont réduit la phase paradoxale du sommeil et 160 mg/kg l'ont complètement supprimée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL ₅₀ en mg/kg (intervalle de confiance à 95 %)				
Voie d'administration	Espèces			
	Souris	Rat	Lapin	Chien
Intraveineuse	91 (82-101)	91 (86-96)	52	>40
Intrapéritonéale	210 (189-233)	178 (162-196)	–	–
Orale	610 (540-689)	690 (616-733)	560	500

Les signes de toxicité comprenaient la dyspnée, la salivation, la ptose, l'agressivité, l'hypoactivité, la prostration et les convulsions cloniques.

Toxicité chronique et subaiguë : D'après plusieurs études de la toxicité subaiguë menées chez le rat, les principaux effets toxiques avec des doses de 100 à 450 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant un à quatre mois étaient une diminution du gain pondéral corporel et une légère hypertrophie du foie chez les rats mâles. La dose la plus forte a également entraîné quelques décès. Chez le chien, des doses de 50 et 100 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant un mois ont entraîné des tremblements, des vomissements et des convulsions cloniques.

Un des deux chiens recevant une dose de 100 mg/kg est mort au bout de trois semaines. Dans une étude de six mois chez le rat, l'administration d'une dose d'environ 250 mg/kg/jour ajoutée au régime alimentaire a entraîné une élévation du poids du foie plus forte que chez les rats témoins et un gain de poids légèrement inférieur chez les mâles. Les chiens recevant des doses de 5 et 25 mg/kg/jour pendant six mois n'ont présenté aucun effet toxique.

Une étude a été réalisée sur 18 mois avec des rats, à des doses de 0, 30, 100, et 300 mg/kg/jour administrées par voie orale. Une baisse de la prise de poids corporel a été observée chez tous les groupes traités, les sujets mâles ayant reçu les doses les plus élevées présentant une diminution importante de leur consommation alimentaire. Aucun effet comportemental ou pathologique n'a été observé chez les sujets ayant reçu les doses les plus faibles, alors que les sujets ayant reçu des doses de 100 mg/kg ont manifesté une certaine léthargie et de la salivation immédiatement après l'administration de la dose. Au niveau le plus élevé de la dose, on observe une salivation excessive et les animaux deviennent inactifs, se couchant pour une période d'environ trois heures après l'administration de la dose. À l'occasion, des tremblements ont été observés. La tolérance à toutes ces réactions s'est installée dans une période de 30 semaines.

Des doses de 0, 10 et 40 mg/kg/jour ont été administrées à des chiens beagle pendant une année; toutefois, après huit semaines la dose la plus élevée a été réduite à 30 mg/kg/jour après le décès de trois des dix animaux du groupe. Aucune anomalie ne fut observée avec la dose de 10 mg/kg. Avec le groupe recevant la dose de 20 mg/kg/jour, on observa un animal prostré et pantelant à

une occasion et un autre décéda de manière imprévue vers la fin de l'étude. La dose de 40 mg/kg a occasionné une ataxie transitoire occasionnelle, de la salivation excessive et des convulsions. À la suite des trois décès et de la réduction de la dose à 30 mg/kg, on observa un quatrième décès 16 semaines plus tard, consécutif à des convulsions. Un cinquième animal devint hypersensible au toucher et agressif durant les six derniers mois de l'étude. Les analyses hématologiques et biochimiques étaient normales à l'exception d'un cas d'anémie passagère dans le groupe recevant la dose de 20 mg/kg et de valeurs de la transaminase glutamique pyruvique sérique légèrement élevées chez deux des six chiens ayant reçu cette dose durant les trois derniers mois.

Des groupes de 6 singes rhésus ont reçu 0, 20, 40 et 80 mg/kg/jour de trazodone par gavage pendant un an. Les seuls effets notés étaient une légère diminution de l'activité et des tremblements liés à la dose chez trois singes recevant la dose élevée. Les deux effets ont diminué au cours de l'étude.

Études de reproduction : Plusieurs études de reproduction ont été effectuées. La fertilité et la performance générale des rats mâles et femelles n'étaient pas modifiées avec des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour. Avec une dose de 300 mg/kg, le poids à la naissance des petits était notablement réduit.

Dans une étude chez le rat, 100 et 210 mg/kg/jour ont été administrés par voie orale du 10^e au 15^e et du 6^e au 15^e jour de gestation respectivement, et dans une autre étude, 150 à 450 mg/kg/jour ont été administrés par voie orale du 9^e au 14^e jour de gestation. Avec les doses de 100 mg/kg, seul un effet sédatif sur les mères a été noté. Les doses de 150 mg/kg et plus ont produit une sédation accrue, la diminution du poids des mères et des fœtus et une ossification retardée. Les doses de 300 et 450 mg/kg ont entraîné une augmentation sensible de la résorption de fœtus et de la mortalité en plus d'une croissance fœtale retardée. On a également observé des cas isolés de côtes ramifiées, d'arche thoracique divisée, de hernie ombilicale et d'exencéphalie.

Les effets périnataux et postnatals de doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour de trazodone ont été examinés chez le rat. Les seuls effets observés dans le groupe traité par la dose élevée étaient la réduction du poids des nouveau-nés et des ratons à peine sevrés.

Études de l'action carcinogène : Une étude de l'action carcinogène de deux ans a été menée chez le rat avec des doses de 0, 40 et 80 mg/kg/jour. De nombreux rats femelles dans les deux groupes de traitement sont morts plus rapidement que les rats témoins et la plupart des décès étaient associés à la présence de tumeurs hypophysaires. L'incidence de masses palpables (tumeurs mammaires, kystes, etc.) était également plus grande dans les deux groupes de traitement après 12, 13 et 14 mois de traitement. Ces observations peuvent être reliées aux effets du trazodone sur la sécrétion de prolactine. (L'administration aiguë a entraîné une augmentation des concentrations sanguines de prolactine, mais pas l'administration chronique; toutefois le cycle de reconstitution n'a pas été étudié. Un neuroleptique, utilisé comme agent témoin positif, a produit des résultats similaires.) L'incidence relative de tumeurs pituitaires chez les rats mâles a régressé; toutefois, des décès précoces provoqués par la néphrite et d'autres causes pourraient avoir influé sur ces résultats.

RÉFÉRENCES CHOISIES

Pré-cliniques :

1. Baiocchi L et coll. Basic metabolites of trazodone in humans. *Arzneim.-Forsch.* 24 :1699, 1974.
2. Catanese B, Lisciani R. Investigations on the absorption and distribution of trazodone or AF 1161 in rats, dogs and humans. *Boll. Chim. Farm.* 109 :369, 1970.
3. Garattini S, et coll. Effects of trazodone on serotonin in the brain and platelets of the rat. *Biochem. Pharmacol.* 25 :13,1976.
4. Scorza-Barcellona P. Investigations on the possible teratogenic effects of trazodone in rats and rabbits. *Boll. Chim. Farm.* 109 :323,1970.
5. Silvestrini B, et coll. Pharmacological properties of AF 1161, a new psychotropic drug. *Int. J. Neuropharmacol.* 7 :587,1968.

Cliniques :

1. Fabre LF, et coll. Trazodone efficacy in depression: A double-blind comparison with imipramine and placebo in day-hospital type patients. *Curr. Ther. Res.* 25 :827,1979.
2. Goldberg HL, et coll. Treatment of neurotic depression with a new antidepressant. *J. of Clinical Psychopharm.* vol. 1, n° 6, p. 35S-38S, 1981.
3. Gerner R, et coll. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine and placebo : A double-blind study. *J. of Clinical Psychiatry.* vol. 41, n° 6, p. 216-220, 1980.
4. Kellams JJ, et coll. Trazodone, a new antidepressant: Efficacy and safety in endogenous depression. *J of Clinical Psychiatry.* vol. 40, n° 9, p. 390-395,1979
5. Gershon S, et coll. Lack of anticholinergic side effects with a new antidepressant – trazodone. *J. of Clinical Psychiatry.* vol. 40, n° 3, p. 100-104,1980.
6. Feighner JP. Trazodone, a triazolopyridine derivative, in primary depressive disorder. *J. of Clinical Psychiatry.* vol. 40, n° 7, p. 252-255, 1980.
7. Trazodone. Proceedings of the 1st International Symposium. Montreal, 1973. In : *Modern Problems of Pharmacopsychiatry.* vol.9 (Ban TA et Silvestini B, éditeurs) Karger, 1974.
8. Goldstein I, et coll. Pharmacologic detumescence: The alternative to surgical shunting. *J of Urology.* Avril 1986, p. 135(4 :PEII) , p. 308A
9. Padma-Nathan H, et coll. Treatment of prolonged or priapistic erections following intercavernosal papaverine therapy. *Seminars in Urology,* 1986, IV.
10. Gamble DE, Peterson LG. Trazodone overdose: Four years of experience from voluntary reports. *J. of Clinical Psychiatry.* vol. 47, n° 11, p. 544-546,1986

BIBLIOGRAPHIE

1. Agnoli A. Historique et pharmacologie de la trazodone. *L'Encéphale,* 1986; XII, 239-242.
2. American Society of Hospital Pharmacists, American Hospital Formulary Service, 1992, p. 1246-1250.
3. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Dans Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 8^e édition, Pergamon Press, 1990, p. 404-414.

4. Brodgen RN, Heel RC, Speight TM et Avery GS. Trazodone: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety, *Drugs* 1981, vol. 21, p. 401-429.
5. Fabre LF et Feighner JP. Long-term therapy for depression with trazodone. *J Clin Psychiatry*, 1993; vol. 44, p. 17-21.
6. Feighner JP. Trazodone in major affective disorders. *Psychopathology*, 1984, vol. 17, n° 2, p. 15-23.
7. Feighner JP et Boyer WF. Overview of USA controlled trials of trazodone in clinical depression. *Psychopharmacology*, 1988, vol. 95, p. S50-S53.
8. Gershon S et Newton R. Lack of anticholinergic side effects with a new antidepressant – Trazodone. *J Clin Psychiatry*, 1980; vol. 41, n° 3, p. 100-104.
9. Gershon S, Yeragani VK et Aleem A. Tolerance et pharmacovigilance de la trazodone. *L'Encéphale*, 1986, vol. XII, p. 249-257.
10. Kellams JJ, Klapper MH, et Small JG. Trazodone, A new antidepressant: efficacy and safety in endogenous depression. *J Clin Psychiatry*, 1979, vol. 40, p. 390-395.
11. Martindale: The Extra Pharmacopeia: Trazodone hydrochloride, 29^e édition, The Pharmaceutical Press, Londres, 1989, p. 381-383.
12. Monteleone P et Gnocchi G. Evidence for a linear relationship between plasma trazodone levels and clinical response in depression in the elderly. *Clinical Neuropharmacology*, 1990; vol. 13, Suppl. 1, p. S84-S89.
13. Rakel RE. The greater safety of trazodone over tricyclic antidepressant agents: 5-year experience in the United States. *Psychopathology*, 1987, vol. 20, Suppl. 1, p. 57-63.
14. Schatzberg AF. Trazodone: A 5-year review of antidepressant efficacy. *Psychopathology*, 1987, vol. 20, Suppl. 1, p. 48-56.
15. Silvestrini B et Pacifico V. Trazodone, a new avenue in the treatment of depression. *Psychopathology*, 1984, vol. 17, Suppl. 2, p. 3-14.
16. Spivak B, Radvan M et Meltzer M. Side effects of trazodone in a geriatric population. *J Clin Psychopharmacol*, 1989, vol. 9, n° 1, p. 62-63.