

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-TRAZODONE

CHLORHYDRATE DE TRAZODONE EN COMPRIMÉ, USP

50 mg, 100 mg et 150 mg

ANTIDÉPRESSEUR

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date de révision : 3 février 2010

N° de contrôle : 132885

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-TRAZODONE

CHLORHYDRATE DE TRAZODONE EN COMPRIMÉ, USP

50 mg, 100 mg et 150 mg

ANTIDÉPRESSEUR

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de trazodone est un composé psychoactif ayant des propriétés sédatives et antidépressives dont le mécanisme d'action chez l'humain n'est pas clair.

Pharmacocinétique

Absorption

Le chlorhydrate de trazodone est rapidement absorbé après l'administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes de 30 à 120 minutes après la prise du médicament. L'ingestion d'aliments peut quelque peu retarder l'absorption du médicament et peut augmenter la quantité de médicament absorbée. Une fraction de 89 à 95 % de la trazodone se lie aux protéines *in vitro* aux concentrations obtenues en administrant des doses thérapeutiques.

Métabolisme

Des études *in vitro* portant sur les microsomes de foie humain montrent que la trazodone est métabolisée en un métabolite actif, le m-chlorophénylpipérazine (mCPP), par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). On n'a pas encore bien caractérisé les autres voies métaboliques qui pourraient jouer un rôle dans le métabolisme de la trazodone.

Élimination

D'après les observations, une fraction de 60 à 70 % environ de la trazodone marquée au C¹⁴ était éliminée en deux jours dans les urines, et qu'une fraction de 9 à 29 % était excrétée sur une période de 60 à 100 heures dans les fèces.

Chez certains patients, le chlorhydrate de trazodone peut s'accumuler dans le plasma.

Le profil pharmacocinétique de Mylan-Trazodone (Mylan Pharmaceuticals ULC) par rapport à celui de Desyrel (Bristol Laboratories Canada) est résumé ci-dessous :

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Mylan-Trazodone

(100 mg)

D'après des données mesurées

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (CV %)

PARAMÈTRE (moyennes)	Mylan-Trazodone Mylan Pharmaceuticals ULC	DESYREL Bristol Labs Canada	RAPPORT DES moyennes géométriques
ASC _T (ng.h/mL)	9068,47 9468,41 (32 %)	8987,33 9478,83 (34 %)	100
ASC _I (ng.h/mL)	9417,57 9885,49 (35 %)	9278,08 9863,72 (38 %)	100
C _{max} (ng/mL)	1213,47 1236,17 (20 %)	1185,23 1210,61 (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 sous forme de moyennes arithmétiques.

Interactions médicament-médicament

(Voir aussi PRÉCAUTIONS : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.) Des études *in vitro* portant sur le métabolisme révèlent que la trazodone est un substrat de l'enzyme du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et que son métabolisme peut être inhibé par le kétoconazole, le ritonavir et l'indinavir, des inhibiteurs du CYP3A4. L'effet de l'administration de courte durée du ritonavir (200 mg, deux fois par jour, 4 doses) sur la pharmacocinétique d'une seule dose de trazodone (50 mg) a été étudié chez 10 sujets en bonne santé. La C_{max} de la trazodone a augmenté de 34 %, l'ASC, de 2,4 fois et la demi-vie, de 2,2 fois, tandis que la clairance a diminué de 52 %. Des effets indésirables comme des nausées, l'hypotension et la syncope ont été observés lorsque le ritonavir et la trazodone étaient administrés en concomitance.

La carbamazépine active le CYP3A4. Après l'administration concomitante de carbamazépine à raison de 400 mg/jour et de trazodone à raison d'une dose de 100 à 300 mg par jour, les concentrations plasmatiques de la trazodone et du mCPP ont été diminuées de 76 % et de 60 %, respectivement, comparativement aux valeurs notées avant l'administration de la carbamazépine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-TRAZODONE (chlorhydrate de trazodone) est utile pour soulager les symptômes d'états dépressifs.

CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité connue à la trazodone.

MISES EN GARDE

La trazodone a été associée au priapisme. Dans près du tiers des cas signalés, le recours à une intervention chirurgicale s'est révélé nécessaire et, dans certains de ces cas, il en est résulté un dysfonctionnement érectile permanent ou l'impuissance. Les patients de sexe masculin ayant des érections prolongées ou inappropriées devraient cesser immédiatement de prendre le médicament et consulter un médecin. Si l'état persiste pendant plus de 24 heures, le médecin traitant devrait consulter un urologue ou un spécialiste approprié afin de décider du traitement à entreprendre.

La prudence s'impose lorsque MYLAN-TRAZODONE est administré à des patients atteints de cardiopathie. Il faut suivre de près l'état de ces patients, car des antidépresseurs (y compris le chlorhydrate de trazodone) ont été associés à des cas d'arythmies. De récentes études cliniques menées auprès de patients présentant une cardiopathie préexistante indiquent que le chlorhydrate

de trazodone peut être arythmogène chez certains patients de ce groupe. Les cas d'arythmie observés comprennent des cas isolés de contractions ventriculaires prématurées, d'extrasystoles ventriculaires couplées et deux cas d'épisodes brefs (3-4 battements) de tachycardie ventriculaire. Plusieurs rapports de pharmacovigilance ont signalé des cas d'arythmie chez des patients traités par le chlorhydrate de trazodone qui étaient atteints d'une cardiopathie préexistante et chez certains autres sans cardiopathie. L'utilisation de MYLAN-TRAZODONE n'est pas recommandée durant la phase initiale de récupération à la suite d'un infarctus du myocarde.

PRÉCAUTIONS

Généralités : 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 lorsqu'on détermine le nombre de comprimés à prescrire. De plus, les patients ayant des idées suicidaires 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 recevaient déjà des anticonvulsivants pour traiter un tel état.

Conduite automobile : Puisque le chlorhydrate de trazodone peut altérer les capacités mentales et (ou) physique requises pour accomplir des tâches pouvant être dangereuses, comme conduire une automobile ou faire fonctionner une machine, il faut avertir le patient de ne pas s'engager dans de telles activités en cas de gêne fonctionnelle.

Interactions médicamenteuses : Des études *in vitro* portant sur le métabolisme laissent supposer qu'il y a un risque d'interactions médicamenteuses lorsque la trazodone est administrée en même temps que des inhibiteurs du CYP3A4. Le ritonavir, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a

augmenté la C_{max} , l'ASC et la demi-vie d'élimination de la trazodone et en a diminué la clairance lorsqu'il a été administré deux fois par jour pendant deux jours. Des effets indésirables dont des nausées, l'hypotension et la syncope ont été observés lorsqu'on a administré en concomitance le ritonavir et la trazodone. Il est probable que le kétoconazole, l'indinavir et les autres inhibiteurs du CYP3A4, tels que l'itraconazole ou la néfazodone, puissent entraîner des élévations substantielles des concentrations plasmatiques de la trazodone et, par conséquent, un risque accru d'effets indésirables. Si la trazodone et un inhibiteur puissant du CYP3A4 sont administrés en concomitance, on devrait envisager l'administration d'une dose plus faible de trazodone.

La carbamazépine administrée en concomitance avec la trazodone a diminué les concentrations plasmatiques de la trazodone. On devrait suivre de près l'état des patients pour voir s'il est nécessaire de recourir à une dose plus élevée de trazodone dans le cadre d'un traitement concomitant.

La trazodone peut potentialiser les effets de l'alcool et ceux des barbituriques et des autres déprimeurs du SNC; il faut donc mettre en garde les patients.

Des concentrations sériques élevées 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 deux agents. On connaît peu de chose au sujet de l'interaction qui existe entre le chlorhydrate de trazodone et les anesthésiques généraux; par conséquent, on devrait cesser l'administration du chlorhydrate de trazodone avant une intervention chirurgicale non urgente, aussi longtemps qu'il est cliniquement possible.

Puisqu'on ignore le risque d'interaction entre le chlorhydrate de trazodone et les inhibiteurs de la MAO, on devrait instaurer le traitement par le chlorhydrate de trazodone avec beaucoup de prudence en augmentant la dose progressivement, au besoin, lorsqu'un inhibiteur de la MAO est

administré en association ou lorsque son administration a été interrompue peu de temps avant l'instauration du traitement par le chlorhydrate de trazodone en comprimé.

Le chlorhydrate de trazodone peut entraîner l'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique et la syncope; on doit faire preuve de prudence en l'administrant aux patients qui reçoivent des antihypertenseurs et adapter la dose de l'antihypertenseur, le cas échéant.

On doit également éviter de recourir simultanément aux électrochocs et à l'administration de cet agent à cause de l'absence d'expérience à ce sujet.

On a signalé des cas de diminution ou de prolongation du temps de prothrombine chez des patients sous warfarine prenant du chlorhydrate de trazodone.

Utilisation chez la femme enceinte et chez celle qui allaite: L'innocuité et l'utilisation du chlorhydrate de trazodone n'ayant pas été établies chez les femmes enceintes, ce médicament ne devrait pas être administré aux femmes en âge de procréer à moins que, selon l'avis du médecin, les bienfaits pour la patiente ne l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Puisque le chlorhydrate de trazodone et (ou) ses métabolites ont pu être décelés dans le lait d'animaux en lactation, on ne devrait pas l'administrer aux mères qui allaitent à moins que les avantages possibles ne l'emportent sur les risques éventuels pour l'enfant.

Utilisation chez l'enfant: 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 d'établir le nombre de globules blancs et la formule leucocytaire chez les patients qui présentent un mal de gorge, de la fièvre ou d'autres signes d'infection ou de trouble de la crase sanguine. De plus, l'administration du chlorhydrate de

trazodone devrait être interrompue si le nombre de globules blancs ou si le taux absolu des polynucléaires neutrophiles est inférieur à la normale.

Hyperprolactinémie et tumeurs du sein: Il existe des données suffisantes sur le plan expérimental pour conclure que l'administration prolongée de psychotropes, telle la trazodone, qui augmentent la sécrétion de prolactine, peut induire des néoplasmes mammaires chez les rongeurs lorsque les circonstances sont favorables. D'après les expériences sur des cultures tissulaires *in vitro*, un tiers environ des cancers du sein chez l'humain sont liés à la prolactine, un facteur qui pourrait être important si l'on envisage l'administration de ces médicaments à une personne ayant déjà reçu un diagnostic de cancer du sein.

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 élevés de prolactine sérique 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 prolongée de ces médicaments à un effet cancérigène mammaire; les données disponibles à l'heure actuelle sont trop limitées pour être concluantes (voir TOXICOLOGIE).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables le plus souvent signalées sont la somnolence, les nausées et les vomissements, les céphalées et la xérostomie. Les autres réactions indésirables signalées sont les suivantes :

Troubles du comportement : somnolence, fatigue, léthargie, retard, sensation vertigineuse, étourdissements, difficulté de concentration, confusion, troubles de la mémoire, désorientation, excitation, agitation, anxiété, tension, nervosité, incapacité de se détendre, insomnie, cauchemars, colère, hostilité et, rarement, hypomanie, distorsions visuelles, hallucinations, délire et paranoïa.

Troubles neurologiques : tremblements, céphalées, ataxie, acathisie, raideur musculaire, troubles de l'élocution, retard de langage, vertiges, acouphènes, picotement dans les membres, paresthésie, faiblesse, crises d'épilepsie tonico-cloniques (voir PRÉCAUTIONS) et, rarement, altération du langage, contraction musculaire, engourdissement, dystonie et mouvements involontaires.

Système autonome : xérostomie, vision trouble, diplopie, myosis, congestion nasale, constipation, transpiration, rétention urinaire, fréquence accrue des mictions et incontinence.

Troubles cardiovasculaires : 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 bloc de conduction.

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

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

Réactions allergiques ou toxiques : éruptions cutanées, démangeaisons, œdème et, rarement, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, modifications des enzymes hépatiques et ictère par obstruction, angéite leucocytoclasique, éruptions maculopapuleuses purpuriques, photosensibilité et fièvre.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage par le chlorhydrate de trazodone peut entraîner une augmentation de la fréquence ou de la gravité de n'importe quelle des réactions indésirables signalées, p. ex., l'hypotension et la sédation excessive. On a signalé le cas d'un patient qui avait tenté de se suicider, ce patient présentait des signes de somnolence et de faiblesse trois heures après l'ingestion de 7,5 g (soit 12,5 fois la dose quotidienne maximale) de chlorhydrate de trazodone. Ce patient s'est rétabli sans complications. On n'a signalé aucune mort survenue à la suite d'un surdosage volontaire ou accidentel par la trazodone. Pour la gestion d'une surdose de drogue présumés, communiquez avec votre centre antipoison régional

Il n'existe pas d'antidote particulier au chlorhydrate de trazodone. Par conséquent, en présence d'un surdosage, il faut appliquer des mesures de soutien et instaurer un traitement axé sur la suppression des symptômes. Lorsqu'on soupçonne un cas de surdosage, le patient devrait être hospitalisé aussi rapidement que possible et subir un lavage d'estomac. La diurèse forcée peut aussi être utile pour faciliter l'élimination du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut instaurer le traitement à une faible dose et l'augmenter graduellement; on doit noter rigoureusement la réponse clinique du patient et tout signe d'intolérance. Il faut se rappeler qu'il peut y avoir un décalage de la réponse thérapeutique. Habituellement, l'augmentation rapide de la dose ne réduit pas ce décalage et peut contribuer à l'augmentation de la fréquence des effets secondaires.

Posologie habituelle chez l'adulte : La dose initiale recommandée est de 150 à 200 mg/jour, fractionnée en deux ou trois prises. MYLAN-TRAZODONE (chlorhydrate de trazodone) devrait être pris peu de temps après un repas ou une collation légère de façon à diminuer l'incidence des réactions indésirables. Cette dose peut être augmentée progressivement par paliers de 50 mg, selon la tolérance et la réponse du patient, habituellement jusqu'à 300 mg/jour en doses fractionnées. Dans certains cas, des doses pouvant aller jusqu'à 400 mg/jour et, plus rarement, jusqu'à 600 mg/jour chez les patients hospitalisés, peuvent être nécessaires. La présence de somnolence peut nécessiter l'administration de la plus grande fraction de la dose quotidienne à l'heure du coucher ou une diminution de la dose.

Lorsqu'une réponse satisfaisante a été obtenue, la dose peut être réduite progressivement et adaptée selon la réponse thérapeutique. Pendant le traitement d'entretien prolongé, la dose efficace la plus faible devrait être maintenue.

Utilisation chez la personne âgée : Lorsque cet agent est administré à une personne âgée, les doses ne devraient pas dépasser la moitié de la dose recommandée chez l'adulte et la posologie doit être adaptée selon la tolérance et la réponse du patient.

Puisque l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de trazodone n'ont pas été déterminées chez l'enfant, il n'est pas recommandé d'administrer ce médicament à ce groupe de patients.

PRÉSENTATION

Mylan-Trazodone dosé à 50 mg

Comprimé rond, biconvexe, de couleur orange portant la lettre « G » au-dessus de l'inscription « TZ5 » en relief d'un côté et une rainure de l'autre. Mylan-Trazodone est disponible en flacon de plastique de 100 et de 250 comprimés.

Mylan-Trazodone dosé à 100 mg

Comprimé rond, biconvexe, de couleur blanc portant la lettre « G » au-dessus de l'inscription « TZ10 » en relief d'un côté et une rainure de l'autre. Mylan-Trazodone est disponible en flacon de plastique de 100 comprimés.

Mylan-Trazodone dosé à 150 mg

Orange pâle, rond, biconvexe, gravé avec GTZ15 d'un côté et rainurés sur l'autre.. Mylan-

Trazodone est disponible en flacon de plastique de 100 comprimés.

COMPOSITION

Mylan-Trazodone contient les ingrédients suivants :

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

CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

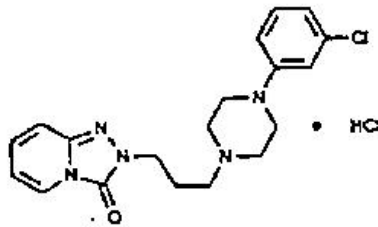
Dénomination commune : chlorhydrate de trazodone

Groupe chimique : Triazolopyridine

Nom chimique : 1,2,4-triazolo-4 ,3-A-pyridin-3 (2H)-one ,2-3-4-(3
- chlorophényl)-1-pipérazinyle, monochlorhydrate-
chlorure.

Formule moléculaire : $C_{19}H_{22}ClN_5O.HCl$

Formule structurelle :



- Poids moléculaire: 408,33
- Description : Chlorhydrate de trazodone USP –poudre cristalline blanche à blanchâtre.
- Fond entre 231 et 234°C lorsque la détermination du point de fusion est réalisée dans un tube capillaire évacué; autrement, fond avec décomposition sur une vaste gamme en-deçà de 230°C.
- Solubilité : Faiblement soluble dans le chloroforme et dans l'eau.
- Autres caractéristiques : Le trazodone n'est pas chimiquement lié aux tricycliques, tétracycliques, ou à d'autres antidépresseurs connus.

Conditions d'entreposage : Le trazodone doit être conservé dans des contenants hermétiques qui résistent à la lumière.

PHARMACOLOGIE

Le profil pharmacologique de la trazodone diffère considérablement de celui des autres agents psychopharmaceutiques connus.

La trazodone inhibe la capture de la sérotonine par les récepteurs membranaires. De faibles doses du médicament empêchent la déplétion de la sérotonine cérébrale par la fenfluramine, mais des doses de 50 mg/kg n'ont aucun effet sur la concentration de sérotonine dans le cerveau de rats. Dans les études expérimentales, la trazodone est un faible inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, mais elle est pratiquement sans effet contre la L-dopa, l'histamine et l'acétylcholine. Elle n'exerce aucun effet inhibiteur connu sur la monoamine-oxydase .

La trazodone a un effet dépresseur sur le SNC, entraînant une diminution de l'activité motrice chez le chat, le rat et la souris et une augmentation de la durée du sommeil provoqué par l'hexobarbital chez la souris. Elle inhibe également la réaction d'évitement conditionnée chez le rat à des doses qui n'influent pas sur la réaction non conditionnée ($DE_{50} = 19,5$ mg/kg par voie orale). La trazodone n'a aucune action anticonvulsivante, antiréserpine ou cataleptigène et son effet myorelaxant est très faible.

Chez la souris, on observe une suppression des réponses aux stimuli douloureux à des doses qui n'influent pas sur l'activité motrice (10 mg/kg par voie orale) ainsi qu'une inhibition importante des tremblements provoqués par l'oxotrémorine, la clonidine et la nicotine à une dose de 12,5 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale. Le trazodone protège les souris groupées

contre les effets toxiques causés par l'amphétamine, mais elle n'inhibe pas le comportement stéréotypé induit par l'amphétamine ou l'apomorphine.

Chez le rat, la perfusion de trazodone entraîne d'abord une chute de la tension artérielle moyenne suivie de modifications à l'ÉCG résultant uniquement de l'hypotension engendrée. Chez les chiens anesthésiés, des doses graduées allant de 1 à 30 mg/kg administrées par voie intraveineuse n'ont eu aucun effet sur la conduction hissienne et aucun signe de bloc cardiaque ni de troubles du rythme cardiaque autre qu'un ralentissement du rythme sinusal normal n'a été observé, tandis que des doses de 0,5 à 5 mg/kg d'imipramine ralentissaient la conduction de l'influx ainsi que la transmission de l'influx à partir des oreillettes.

L'effet de la trazodone sur le cycle veille-sommeil chez le rat était comparable à celui observé avec des doses similaires d'imipramine. Une dose de 10 mg/kg administrée par voie orale diminuait le sommeil paradoxal tandis qu'une dose de 160 mg/kg le supprimait complètement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL₅₀ en mg/kg (limites de confiance à 95 %)				
Voie d'administration	Espèces			
	Souris	Rat	Lapin	Chien
Intraveineuse	91 (de 82 à 101)	91 (de 86 à 96)	52	40
Intrapéritonéale	210 (de 189 à 233)	178 (de 162 à 196)	-	-
Orale	610 (de 540 à 689)	690 (de 616 à 733)	560	500

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

Toxicités subaiguë et chronique : Dans plusieurs études de toxicité subaiguë menées chez le rat, une dose de 100 à 450 mg/kg/jour administrée par voie orale durant une période de un à quatre mois a entraîné, comme principaux effets toxiques, une diminution du gain de poids corporel et une légère hépatomégalie chez les mâles. La dose la plus élevée a également provoqué quelques morts. Chez le chien, des doses de 50 et de 100 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant un mois ont causé des tremblements, des vomissements et des convulsions cloniques.

L'un des deux chiens recevant la dose de 100 mg est mort après trois semaines. Dans une étude de six mois menée chez le rat, une dose d'environ 250 mg/kg/jour ajoutée à la nourriture a entraîné une augmentation du poids du foie significative par rapport au poids du foie noté chez les rats témoins ainsi qu'un gain pondéral légèrement plus faible chez les mâles. Les chiens ayant reçu des doses de 5 et de 25 mg/kg/jour pendant 6 mois n'ont présenté aucun effet toxique.

Une étude de dix-huit mois a été menée chez des rats auxquels on a administré par voie orale des doses de 0, de 30, de 100 et de 300 mg/kg/jour. Une diminution du gain de poids corporel a été observée dans tous les groupes traités et une diminution significative de la consommation de nourriture a été notée chez les mâles recevant la dose la plus élevée. Aucun effet sur le comportement ni aucun effet pathologique n'ont été observés à la dose la plus faible, tandis que les rats recevant la dose de 100 mg/kg montraient une certaine léthargie et une salivation accrue immédiatement après l'administration du médicament. À la dose la plus élevée, une salivation excessive a été notée et les animaux sont devenus inactifs, adoptant une position en décubitus ventral durant une période d'environ 3 heures après l'administration du médicament. Des

tremblements corporels ont également été observés à l'occasion. Une tolérance à toutes ces réactions s'est développée en moins de 30 semaines.

Des chiens beagle ont reçu par voie orale des doses de 0, de 10 et de 40 mg/kg/jour pendant un an; cependant, après huit semaines, la dose la plus élevée a été ramenée à 30 mg/kg/jour à la suite de la mort de 3 des 10 animaux du groupe. Aucun signe d'anomalie n'a été observé à la dose de 10 mg/kg. Dans le groupe recevant 20 mg/kg, un animal a été trouvé prostré et haletant à une occasion et un autre a été trouvé mort de manière inattendue vers la fin de l'étude. La dose de 40 mg/kg a parfois provoqué une ataxie passagère, une salivation excessive et des convulsions. Après la mort des trois animaux et la diminution de la dose à 30 mg/kg, un quatrième animal est mort seize semaines plus tard, après avoir présenté des convulsions. Un cinquième animal est devenu hypersensible au toucher et agressif pendant les six derniers mois de l'étude.

Les résultats des analyses hématologiques et biochimiques se sont révélés normaux, à l'exception d'un cas d'anémie passagère dans le groupe recevant la dose de 20 mg/kg et d'une légère élévation du taux d'ALAT chez deux des six chiens recevant une dose élevée pendant les trois derniers mois de l'étude.

Des groupes de six singes rhésus ont reçu des doses de 0, de 20, de 40 et de 80 mg/kg/jour de trazodone par gavage pendant un an. Les seuls effets notés ont été une légère diminution de l'activité liée à la dose et des tremblements chez trois singes recevant une dose élevée. Ces deux effets se sont atténués pendant l'étude.

Études de reproduction : Un certain nombre d'études de reproduction ont été menées. Des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour n'altéraient pas la fécondité ni la capacité de reproduction générale des rats et des rates. À 300 mg/kg, le poids des ratons à la naissance était significativement plus faible.

Dans une étude menée chez le rat, des doses de 100 et de 210 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale du 10^e au 15^e jour de gestation et du 6^e au 15^e jour de gestation, respectivement, et dans une autre étude, des doses de 150 à 450 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale du 9^e au 14^e jour de gestation. À la dose de 100 mg/kg, seul un effet sédatif a été noté chez les mères. Les doses de 150 mg/kg et plus ont entraîné une augmentation de la sédation, une diminution des poids maternel et fœtal et un retard de l'ossification. Les doses de 300 et 450 mg/kg ont causé une augmentation significative des résorptions fœtales et du nombre de fœtus mort-nés en plus d'un retard de croissance fœtale. On a également noté des cas isolés de côte surnuméraire, d'arche thoracique divisée, de hernie ombilicale et d'exencéphalie.

Les effets périnataux et postnatals de doses de trazodone allant jusqu'à 300 mg/kg/jour ont été étudiés chez le rat. Les seuls effets observés ont été une diminution du poids de la progéniture à la naissance et au moment du sevrage dans le groupe recevant la dose la plus élevée.

Études de cancérogénicité : Une étude de cancérogénicité de deux ans a été menée chez des rats ayant reçu des doses de 0, de 40 et de 80 mg/kg/jour. Un nombre plus élevé de rates sont mortes plus tôt dans les deux groupes de traitement que dans le groupe témoin et la plupart des morts étaient liées à la présence d'adénomes hypophysaires. L'incidence de masses palpables (tumeurs mammaires, kystes, etc.) était également plus élevée dans les deux groupes de traitement aux 12^e, 13^e, et 14^e mois. Ces observations sont peut-être liées aux effets de la trazodone sur la sécrétion de prolactine. (L'administration aiguë a provoqué une augmentation du taux sanguin de prolactine, mais pas l'administration chronique; cependant, le cycle de reconstitution n'a pas été étudié. Un neuroleptique, utilisé comme témoin positif, a donné des résultats similaires.) Les incidences relatives de rats mâles présentant un adénome hypophysaire ont été inversées; cependant, des morts précoces attribuables à une néphrite et d'autres causes pourraient avoir influencé ces observations.

RÉFÉRENCES CHOISIES

1. Monographie de produit de ^{Pr}Desyrel*. Bristol-Myers Squibb Canada, n° de contrôle 094864, 29 octobre 2004.

Études précliniques :

1. Baiocchi, L. *et al.*: Basic metabolites of trazodone in humans. Arzneim.-Forsch. **24**: 1699, 1974.
2. Catanese, B. et 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 al.*: 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 al.*: Pharmacological properties of AF 1161, a new psychotropic drug. Int. J. Neuropharmacol. **7**: 587, 1968.

Études cliniques :

1. Fabre, L.F. *et al.*: 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, Harold L. *et al.*: Treatment of Neurotic Depression with a New Antidepressant. J. of Clinical Psychopharm. Volume 1, No. 6: 35S-38S, 1981.
3. Gerner, R. *et al.*: Treatment of Geriatric Depression with Trazodone, Imipramine and Placebo: A Double-Blind Study. J. of Clinical Psychiatry. Volume 41, No. 6: 216-220, 1980.
4. Kellams, Jeffrey J. *et al.*: Trazodone, A New Antidepressant: Efficacy and Safety in Endogenous Depression. J. of Clinical Psychiatry. Volume 40, No. 9: 390-395, 1979.
5. Gershon, Samuel *et al.*: Lack of Anticholinergic Side Effects with a New Antidepressant - Trazodone. J. of Clinical Psychiatry. Volume 41, No. 3: 100-104, 1980.
6. Feighner, John P.: Trazodone, A Triazolopyridine Derivative, in Primary Depressive Disorder. J. of Clinical Psychiatry. Volume 41, No. 7: 250-255, 1980.
7. Trazodone. Compte-rendu du 1^{er} symposium international. Montréal, 1973. Dans : Modern Problems of Pharmacopsychiatry, volume 9 (éd. Ban, T.A. et Silvestrini, B.), Karger, 1974.
8. Goldstein I, *et al.*: "Pharmacologic Detumescence: The Alternative to Surgical Shunting," J. of UROLOGY, avril 1986, 135 (4: PEII): 308A.
9. Padma-Nathan H, *et al.*: "Treatment of Prolonged or Priapistic Erections Following Intracavernosal Papaverine Therapy," Seminars in Urology, 1986, IV (4:): 236-238.

10. Gamble Donald E. et Peterson Linda G.: Trazodone Overdose: Four Years of Experience From Voluntary Reports. J. of Clinical Psychiatry. Volume 47, No. 11: 544-546, 1986.