

Monographie

Pr^rTOFRANIL*

(chlorhydrate d'imipramine)

Comprimés à 25, 50 et 75 mg

Antidépresseur

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

Date de rédaction :
Le 18 février 1985

Date de révision :
Le 16 juin 2010

N° de contrôle : 133750

Pr^rTOFRANIL* est une marque déposée.

Monographie

Nom du médicament

PrTOFRANIL*

(chlorhydrate d'imipramine)

Comprimés à 25, 50 et 75 mg

Classe thérapeutique

Antidépresseur

Actions et pharmacologie clinique

TOFRANIL (chlorhydrate d'imipramine) est un antidépresseur tricyclique doté de propriétés pharmacologiques générales qui sont semblables à celles des antidépresseurs tricycliques de structure apparentée comme l'amitriptyline et la doxépine.

TOFRANIL possède des propriétés anticholinergiques qui sont à l'origine de certains de ses effets secondaires. Le mode d'action de l'imipramine et des autres antidépresseurs tricycliques n'est pas bien établi, mais on croit qu'il pourrait être lié à leur action sur le captage des transmetteurs des neurones monoaminergiques. Son mode d'action dans l'énurésie nocturne de l'enfant n'a pas été entièrement élucidé.

TOFRANIL est absorbé rapidement et presque en totalité du tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en l'espace de 2 à 5 heures, et la demi-vie plasmatique se situe entre 9 et 20 heures. Après l'administration orale de 50 mg, 3 fois par jour,

pendant 10 jours, la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre était de 33 à 85 ng/mL pour l'imipramine et de 43 à 109 ng/mL pour la desméthylimipramine, un métabolite actif. Environ 86 % de la dose d'imipramine se lie aux protéines plasmatiques. Elle est excrétée principalement sous forme de métabolites inactifs dans une proportion allant jusqu'à 80 % dans l'urine et jusqu'à 20 % dans les fèces.

Compte tenu de la clairance plasmatique peu élevée de l'imipramine, les personnes âgées ont besoin de doses plus faibles de TOFRANIL que les patients plus jeunes.

Indications et usage clinique

TOFRANIL (chlorhydrate d'imipramine) est indiqué pour le soulagement des symptômes de la dépression.

Contre-indications

TOFRANIL (chlorhydrate d'imipramine) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité avérée ou présumée au médicament, à ses excipients ou aux antidépresseurs tricycliques appartenant au groupe de la dibenzazépine.

TOFRANIL ne doit pas être administré conjointement avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), ni dans les 14 jours précédant ou suivant un traitement par un IMAO (voir Interactions médicamenteuses). L'administration concomitante d'inhibiteurs réversibles sélectifs de la MAO-A comme le moclobémide est aussi contre-indiquée.

Des symptômes tels que des crises hypertensives, une hyperactivité, une hyperthermie, une spasticité, des convulsions graves et des symptômes évoquant un syndrome sérotoninergique, à savoir myoclonie, agitation, convulsions, delirium et coma, et la mort ont été signalés chez des patients qui recevaient ces associations médicamenteuses.

TOFRANIL est contre-indiqué durant la phase aiguë de rétablissement après un infarctus du myocarde et en présence d'insuffisance cardiaque congestive aiguë.

TOFRANIL est contre-indiqué en présence de lésions hépatiques ou rénales, de même que chez les patients ayant des antécédents de dyscrasie sanguine.

TOFRANIL est contre-indiqué en présence de glaucome, car ses effets pseudo-atropiniques peuvent aggraver la maladie.

Mises en garde

Convulsions

Les antidépresseurs tricycliques étant reconnus pour réduire le seuil convulsif, TOFRANIL (chlorhydrate d'imipramine) doit être administré avec une extrême prudence chez les patients qui présentent des antécédents de troubles convulsifs et d'autres facteurs prédisposants, p. ex. des lésions cérébrales de causes diverses, l'utilisation concomitante de neuroleptiques, l'alcoolisme et le sevrage de l'alcool ainsi que l'administration concomitante d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif. Il semble que l'apparition de convulsions soit dépendante de la dose. La dose quotidienne totale recommandée ne devrait donc pas être dépassée (voir Posologie et administration).

L'association de TOFRANIL et d'électrochocs peut être dangereuse et devrait se limiter aux patients chez qui elle est essentielle. Le médecin devrait discuter avec le patient du risque de prendre TOFRANIL pendant des activités où une perte soudaine de conscience pourrait entraîner des blessures graves, pour lui-même comme pour son entourage, par exemple le maniement d'appareils complexes, la conduite d'un véhicule automobile, la natation ou l'alpinisme.

Risques cardiovasculaires

L'expérience a démontré que les antidépresseurs tricycliques, surtout lorsqu'ils sont administrés à doses élevées, peuvent entraîner une tachycardie sinusale, des modifications de la conduction et des arythmies. Quelques cas de mort inattendue ont été signalés chez des patients qui souffraient de troubles cardiovasculaires. Des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux ont également été associés à des médicaments de cette catégorie. TOFRANIL doit donc être administré avec une extrême prudence chez les patients qui ont des antécédents de troubles cardiovasculaires, surtout d'insuffisance cardiovasculaire, de troubles de la conduction (p. ex. bloc auriculo-ventriculaire du I^{er} au III^e degré) ou d'autres arythmies, chez les patients qui présentent une circulation labile de même que chez les patients âgés.

Des cas isolés de prolongation de l'intervalle QTc et de très rares cas de tachycardie ventriculaire et de mort subite inexplicée sont survenus après l'ingestion de doses suprathérapeutiques de TOFRANIL à l'occasion principalement d'un surdosage, mais aussi, selon quelques rapports, lors de la prise concomitante d'un médicament susceptible, en soi, de prolonger l'intervalle QTc (p. ex., la thioridazine). Des cas isolés ont également été signalés en l'absence de médication concomitante.

TOFRANIL exerce une action hypotensive qui peut être nuisible dans ces conditions. On devrait alors commencer le traitement par une faible dose, puis l'augmenter progressivement en fonction des besoins et de la tolérance du patient, et toujours garder le patient sous surveillance étroite, peu importe la dose administrée. La surveillance de la fonction cardiaque et l'ECG sont aussi indiqués chez ces patients et chez les personnes âgées.

Syndrome sérotoninergique

En raison du risque de toxicité sérotoninergique, on conseille de s'en tenir aux doses recommandées et, s'il y a lieu d'augmenter la dose, de le faire avec prudence chez le patient traité en concomitance par d'autres agents sérotoninergiques. Le syndrome sérotoninergique, dont les symptômes comprennent l'hyperpyrexie, la myoclonie, l'agitation, les convulsions, le delirium et le coma, peut se produire lorsque l'imipramine est prise en concomitance avec des agents sérotoninergiques, notamment des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques ou du lithium (voir Interactions médicamenteuses).

Association possible avec des perturbations comportementales et émotionnelles, y compris l'automutilation

On ne sait pas si l'emploi d'antidépresseurs plus anciens (p. ex., TOFRANIL) chez les enfants et/ou les adultes est associé à un risque accru de comportement et d'idées suicidaires. Des analyses récentes des bases de données d'innocuité tirées d'essais cliniques contrôlés par placebo ayant porté sur les ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents laissent cependant croire que l'emploi de ces médicaments chez des patients de moins de 25 ans pourrait être associé à des perturbations comportementales et émotionnelles, incluant un risque accru de comportement et d'idées suicidaires, par comparaison avec un placebo. Une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires et d'autres indicateurs de risque de comportement suicidaire est donc conseillée chez les patients de tout âge qui reçoivent un antidépresseur, quel qu'il soit. Cette surveillance doit s'étendre aux perturbations émotionnelles et comportementales.

Maladie concomitante

Il faut user de prudence lorsqu'on administre TOFRANIL aux patients qui souffrent d'hyperthyroïdie ou qui prennent des médicaments thyroïdiens. Dans de rares cas, une arythmie cardiaque transitoire a été signalée chez des patients qui prenaient en concomitance d'autres composés tricycliques et un médicament thyroïdien.

À cause de ses propriétés anticholinergiques, TOFRANIL doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une pression intra-oculaire élevée, un glaucome à angle étroit ou une rétention urinaire, plus particulièrement en présence d'hypertrophie prostatique.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, en particulier chez les patients âgés ou hospitalisés. Il faut donc prendre les mesures nécessaires en cas de constipation.

La prudence s'impose chez les patients atteints de tumeur adrénomédullaire (p. ex. phéochromocytome, neuroblastome), car le médicament peut provoquer une crise hypertensive.

Grossesse

L'innocuité de TOFRANIL n'a pas été établie pendant la grossesse. Par conséquent, on ne doit pas l'administrer aux femmes en âge de procréer ni pendant la grossesse sauf si, de l'opinion du médecin, les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Chez les nouveau-nés dont la mère avait pris un antidépresseur tricyclique pendant le troisième trimestre de grossesse, les symptômes de sevrage suivants ont été signalés : tremblements, dyspnée, léthargie, colique, irritabilité, hypotonie/hypertonie, convulsions et dépression respiratoire. Pour éviter de tels symptômes, TOFRANIL devrait, si possible, être interrompu progressivement au moins sept semaines avant la date prévue de l'accouchement.

Allaitement

L'imipramine étant excrétée dans le lait maternel, il faut interrompre progressivement l'administration de TOFRANIL chez la mère qui allaite ou sevrer le nourrisson.

Précautions

Le risque de suicide est inhérent à la dépression. Il faut donc surveiller étroitement ces patients pendant toute la durée du traitement par TOFRANIL (chlorhydrate d'imipramine); l'hospitalisation ou l'administration concomitante d'électrochocs peut s'imposer. Afin de réduire le risque de surdosage, on doit prescrire la plus petite quantité possible de comprimés TOFRANIL permettant d'assurer un traitement adéquat.

Psychose, psychose maniaco-dépressive et autres phénomènes neuropsychiatriques

L'administration d'un antidépresseur tricyclique peut être associée à un réveil de la schizophrénie latente ou à une aggravation des symptômes psychotiques de la schizophrénie. Les patients ayant des tendances maniaco-dépressives pourront présenter des épisodes maniaques ou hypomaniaques. Il existe une possibilité de stimulation excessive chez les patients hyperactifs ou agités. Dans de tels cas, on devrait envisager d'arrêter le traitement par TOFRANIL ou de réduire la dose.

Chez les patients prédisposés ou âgés, les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer, surtout la nuit, une psychose iatrogénique (délirante) qui disparaît sans autre traitement quelques jours après le retrait du médicament.

Comme TOFRANIL peut avoir un effet sédatif, surtout au début du traitement, il faut mettre les patients en garde contre le risque de s'adonner à une activité qui demande de la vigilance, du jugement et de la coordination physique.

Risques cardiovasculaires

Avant d'instituer le traitement, on recommande de vérifier la tension artérielle du patient compte tenu du risque de baisse de la tension artérielle chez les sujets souffrant d'hypotension ou ayant une circulation labile. Il faut mesurer périodiquement la tension artérielle chez les patients prédisposés. On

peut maîtriser l'hypotension orthostatique en diminuant la dose ou en administrant des stimulants circulatoires.

Des anomalies ont été notées à l'ECG chez des patients recevant TOFRANIL. Les altérations les plus fréquentes étaient des contractions ventriculaires prématurées (CVP), des modifications de l'onde ST-T et des anomalies de la conduction intraventriculaire. Ces changements ont rarement été associés à des symptômes cliniques importants. Il faut néanmoins user de prudence lorsqu'on traite des patients souffrant de cardiopathie et des patients âgés. Chez ces patients, dans le cadre d'un traitement à long terme, il faut surveiller périodiquement la fonction cardiaque et faire un ECG. Il est aussi recommandé d'ajuster la posologie progressivement.

Modifications hépatiques

Des cas isolés d'ictère par obstruction ont été signalés. Il faut user de prudence chez les patients qui souffrent d'une maladie hépatique avérée et il est recommandé de surveiller périodiquement la fonction hépatique.

Modifications hématologiques

Des cas isolés de dépression médullaire osseuse avec agranulocytose ont été signalés. Une numération et formule leucocytaire sont recommandées dans le cadre d'un traitement à long terme par TOFRANIL, et s'impose en présence de fièvre, d'infection grippale ou de mal de gorge. Advenant une réaction cutanée allergique, l'administration de TOFRANIL doit être interrompue.

Symptômes de sevrage

Les symptômes suivants ont été signalés lorsque l'administration de TOFRANIL a été soudainement interrompue : étourdissements, nausées, vomissements, céphalées, malaises, troubles du sommeil, hyperthermie et irritabilité. En outre, on peut observer une aggravation de l'état psychiatrique chez ces patients. Bien que les effets du sevrage de TOFRANIL n'aient pas été évalués de façon systématique par des essais contrôlés, ils ont été observés en association avec des antidépresseurs tricycliques très apparentés. Si on décide d'interrompre le traitement, on doit réduire la dose aussi rapidement que

possible, tout en sachant que le sevrage accéléré peut être associé à certains symptômes (voir Effets indésirables).

Effets métaboliques

Les antidépresseurs tricycliques sont associés à une porphyrinogénicité chez les patients qui y sont prédisposés.

Fonction rénale

Il est conseillé de surveiller la fonction rénale pendant un traitement de longue durée par des antidépresseurs tricycliques.

Effets dentaires

L'administration à long terme d'antidépresseurs tricycliques peut accroître le nombre de caries dentaires.

Sécrétion de larmes

Les propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques peuvent causer une diminution de la sécrétion de larmes et une accumulation de sécrétions mucoïdes, d'où un risque de lésions épithéliales de la cornée chez les patients qui portent des lentilles cornéennes.

Lactose et saccharose

Les comprimés enrobés TOFRANIL contiennent du lactose et du saccharose. Les patients aux prises avec des troubles héréditaires rares comme une intolérance au galactose ou au fructose, une carence grave en lactase, un déficit en sucrase-isomaltase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre les comprimés enrobés TOFRANIL.

Interactions médicamenteuses

Il faut prévenir les patients du fait que TOFRANIL peut accentuer l'effet de l'alcool, d'autres déprimeurs du SNC (barbituriques, benzodiazépines ou anesthésiques généraux, par ex.) et des agents anticholinergiques (atropine, antihistaminiques, bipéridène, lévodopa, par ex.).

Lorsqu'on administre des antidépresseurs tricycliques en association avec des anticholinergiques ou des neuroleptiques à action anticholinergique, il peut survenir une hyperexcitation ou un délire, de même que des accès de glaucome.

Les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être administrés en association avec des agents anti-arythmiques du type de la quinidine (voir Risques cardiovasculaires, à la section Mises en garde).

TOFRANIL peut diminuer ou éliminer l'effet antihypertenseur de la guanéthidine, de la béthanidine, de la clonidine, de la réserpine et de l'alpha-méthyl dopa. Par conséquent, on devrait administrer un autre type de médicament aux patients qui doivent suivre conjointement un traitement antihypertenseur (diurétiques, vasodilatateurs, bêta-bloquants, par ex.).

TOFRANIL peut potentialiser les effets cardiovasculaires de la noradrénaline ou de l'adrénaline, des amphétamines, de même que des gouttes nasales et des anesthésiques locaux qui contiennent des sympathomimétiques (isoprénaline, éphédrine, phényléprine, par ex.).

Les ISRS, tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le citalopram, inhibent la CYP2D6. Quant à la fluvoxamine, elle inhibe fortement la CYP1A2 et modérément la CYP2D6. Par conséquent, la prise de TOFRANIL* en concomitance avec des ISRS peut entraîner une exposition accrue à l'imipramine et à la désipramine, et provoquer l'accumulation de ces substances. Un ajustement de la dose de TOFRANIL* peut donc s'imposer.

Le traitement concomitant par d'autres agents sérotoninergiques peut provoquer des effets additifs sur les voies sérotoninergiques. Le syndrome sérotoninergique peut se produire lorsque l'imipramine est prise en concomitance avec des agents sérotoninergiques, notamment des ISRS, des IRSN, des antidépresseurs tricycliques ou du lithium (voir Mises en garde).

Il faut user de prudence lorsqu'on administre TOFRANIL conjointement avec la cimétidine ou le méthylphénidate puisqu'il a été démontré que ces médicaments inhibent le métabolisme de plusieurs antidépresseurs tricycliques. Il peut en résulter une augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de TOFRANIL, d'où la nécessité de réduire la dose.

Les substances qui provoquent une activation du système enzymatique de la mono-oxygénase hépatique (barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, nicotine et contraceptifs oraux, par ex.) peuvent abaisser les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et, de ce fait, réduire leurs effets antidépresseurs. En outre, comme TOFRANIL peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de phénytoïne et de carbamazépine, un ajustement posologique de ces médicaments pourra s'avérer nécessaire.

TOFRANIL ne doit pas être administré pendant une période d'au moins 14 jours après l'interruption d'un traitement par un IMAO à cause du risque d'interactions sévères (voir Contre-indications). On doit observer la même prudence lorsqu'on administre un IMAO à la suite d'un traitement par TOFRANIL.

En prévision d'une intervention chirurgicale non urgente, l'administration de TOFRANIL doit être interrompue aussi longtemps d'avance que le permet l'état clinique du patient, car on connaît peu les interactions entre l'imipramine et les anesthésiques généraux.

L'administration concomitante de neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones, par ex.) peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques de TOFRANIL, une baisse du seuil convulsif et des convulsions. L'association imipramine-thioridazine peut entraîner une arythmie cardiaque sévère. Ces effets n'ont pas été signalés lorsque l'imipramine était administrée en association avec le diazépam, mais il peut être nécessaire de diminuer la dose de l'imipramine lorsqu'on l'administre conjointement avec l'alprazolam ou le disulfirame.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser l'effet anticoagulant des coumariniques en inhibant le métabolisme hépatique de ces médicaments. Une surveillance étroite de la prothrombine plasmatique est donc conseillée.

Lorsque l'imipramine est administrée conjointement avec des œstrogènes, il faut réduire la dose de l'imipramine puisque les hormones stéroïdiennes inhibent le métabolisme de l'imipramine.

Terbinafine, antifongique oral : La prise concomitante de TOFRANIL* et de terbinafine, puissant inhibiteur de la CYP2D6, peut entraîner une exposition accrue à l'imipramine et à la désipramine, et provoquer l'accumulation de ces substances. Un ajustement de la dose de TOFRANIL* peut donc s'imposer.

Effets indésirables

Si des effets neurologiques ou psychiatriques sévères surviennent, l'administration de TOFRANIL (chlorhydrate d'imipramine) doit être interrompue.

Les patients âgés sont particulièrement prédisposés aux effets anticholinergiques, psychiatriques, neurologiques et cardiovasculaires de l'imipramine.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec l'imipramine ou d'autres antidépresseurs tricycliques.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence, les plus fréquents apparaissant en premier, d'après la nomenclature suivante : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rares ($< 1/10\ 000$), incluant les cas isolés.

Infections et infestations

Très rares : carie dentaire

Effets neurologiques

Très fréquents : tremblements.

Fréquents : étourdissements, céphalées, paresthésies (engourdissements, picotements, symptômes évoquant une neuropathie périphérique), delirium.

Rares : convulsions.

Très rares : acouphène, incoordination, ataxie, anomalies du tracé EEG, trouble extrapyramidal, myoclonie, troubles de l'élocution, asthénie.

Comportement

Fréquents : somnolence, fatigue, insomnie, états confusionnels accompagnés d'hallucinations (surtout chez les personnes âgées et les personnes atteintes de la maladie de Parkinson), anxiété, nervosité, agitation, cauchemars, hypomanie, manie, altération de la mémoire, déréalisation, désorientation.

Rares : troubles psychotiques.

Très rares : agression.

Effets anticholinergiques

Très fréquents : sécheresse de la bouche (rarement associée à une adénite sublinguale), vision brouillée, troubles de l'accommodation visuelle, diminution de la production de larmes, constipation, hyperhidrose, bouffées de chaleur.

Fréquents : troubles de la miction, dilatation des voies urinaires.

Très rares : mydriase, glaucome, iléus paralytique, rétention urinaire.

Effets cardiovasculaires

Très fréquents : hypotension, surtout hypotension orthostatique accompagnée de vertige, tachycardie sinusale, anomalies du tracé ECG (y compris aplatissement ou inversion de l'onde T, dépression du segment ST).

Fréquents : arythmie, troubles de la conduction cardiaque (p. ex. élargissement du complexe QRS, changement de l'intervalle PQ, bloc de branche), palpitations, syncope.

Très rares : hypertension, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, bloc cardiaque, asystole, accident vasculaire cérébral, vasospasmes, prolongation de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes.

Effets hématologiques

Très rares : agranulocytose, éosinophilie, leucopénie, purpura et thrombocytopénie sous forme de manifestations idiosyncrasiques.

Effets gastro-intestinaux

Fréquents : nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, anomalies des épreuves de la fonction hépatique.

Rares : diarrhée.

Très rares : goût amer, stomatite, douleurs épigastriques, langue noire villose, dysphagie, sialorrhée, hépatite avec ou sans ictère, troubles abdominaux, ulcération de la langue.

Effets respiratoires

Très rares : bronchospasme.

Effets endocriniens

Très fréquents : gain pondéral.

Fréquents : augmentation ou diminution de la libido, impuissance.

Très rares : gynécomastie chez l'homme, hypertrophie mammaire et galactorrhée chez la femme, gonflement des testicules, hausse ou baisse de la glycémie, perte pondérale, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH).

Effets allergiques ou toxiques

Fréquents : dermatite allergique, éruption cutanée, urticaire.

Très rares : pétéchies, démangeaisons, photosensibilisation (éviter une exposition excessive au soleil), œdème (généralisé ou du visage et de la langue), fièvre, ictère par obstruction, congestion nasale, alopecie, sensibilité croisée avec la désipramine, alvéolite allergique (pneumonie) avec ou sans éosinophilie, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, y compris l'hypotension, hyperpigmentation cutanée.

Effets généraux

Très rares : mort subite.

Symptômes de sevrage

L'arrêt brusque d'un traitement par des antidépresseurs tricycliques après une administration prolongée peut occasionnellement provoquer les symptômes suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, insomnie, nervosité, anxiété, céphalées, malaises. Ces symptômes ne témoignent pas d'une accoutumance.

Surdosage

Symptômes du surdosage

La gravité des symptômes varie selon des facteurs tels que la quantité de médicament absorbée, l'âge du patient et l'intervalle entre l'ingestion du médicament et l'institution du traitement. Le surdosage accidentel chez les enfants doit être considéré comme grave et potentiellement mortel.

Les symptômes apparaissent généralement dans les 4 heures qui suivent l'ingestion et atteignent leur intensité maximale après 24 heures. En raison de l'absorption retardée (effet anticholinergique plus prononcé à cause du surdosage), de la longue demi-vie et du cycle entérohépatique, le patient peut être à risque pendant 4 à 6 jours.

Les symptômes suivants peuvent se manifester : somnolence, stupeur, ataxie, vomissements, cyanose, agitation, nervosité, délire, sudation abondante, réflexes hyperactifs, rigidité musculaire, mouvements athétoïdes et choréoïformes, convulsions et syndrome sérotoninergique. Hyperthermie, mydriase, paralysie intestinale et vésicale, oligurie ou anurie et dépression respiratoire sont autant de symptômes qui peuvent aussi se manifester.

Il peut survenir une hypotension et une hypertension initiale. Habituellement, on observe une hypotension croissante qui peut conduire au choc. Des troubles cardiovasculaires graves se présentent souvent, notamment : tachycardie, arythmies cardiaques (flutter, fibrillation auriculaire, battements ventriculaires prématurés et tachycardie ventriculaire), troubles de la conduction myocardique, blocs auriculoventriculaire et intraventriculaire, anomalies de l'ECG (élargissement du complexe QRS et décalage marqué du segment ST), signes d'insuffisance cardiaque congestive et arrêt cardiaque. Le coma peut s'ensuivre. Des cas isolés de prolongation de l'intervalle QT, de torsades de pointes et de mort ont été signalés à l'occasion d'un surdosage.

Traitement du surdosage

Les personnes chez qui on soupçonne un surdosage doivent être hospitalisées sans délai. Il n'existe aucun antidote et le traitement est essentiellement symptomatique et de soutien.

On doit faire un lavage d'estomac ou une aspiration dès que possible, de préférence jusqu'à 12 heures ou même plus après le surdosage, puisque l'effet anticholinergique du médicament peut retarder la vidange gastrique. L'administration de charbon activé peut aider à réduire l'absorption. Comme TOFRANIL (chlorhydrate d'imipramine) est en majeure partie fixé aux protéines, il est improbable que la diurèse forcée, la dialyse péritonéale et l'hémodialyse soient utiles.

Le traitement devrait viser à maintenir les fonctions vitales. On doit maintenir une perméabilité adéquate des voies aériennes supérieures chez les patients comateux et instituer une ventilation assistée au besoin, sans toutefois recourir à des stimulants respiratoires. L'hyperthermie doit être traitée par des moyens externes tels que l'application de sacs de glace et des bains à l'éponge pour rafraîchir le patient. On peut traiter l'acidose en administrant avec précaution du bicarbonate de soude. Le maintien de la fonction rénale doit être assuré.

On recommande de surveiller l'ECG dans une unité de soins intensifs pour tous les patients, surtout en présence d'anomalies à l'ECG, et de la maintenir pendant plusieurs jours après que le rythme cardiaque est redevenu normal. Des morts inattendues attribuables à des arythmies cardiaques sont survenues plusieurs jours après que les patients semblaient s'être rétablis d'un surdosage par un antidépresseur tricyclique. Il peut être bénéfique de traiter l'hypoxie et l'acidose si elles se manifestent. La correction de l'acidose métabolique et de l'hypokaliémie par l'administration de bicarbonate de soude en i.v. et l'administration d'un supplément potassique peut aussi être efficace pour le traitement des arythmies. S'il se présente une bradyarythmie ou un bloc AV, on peut envisager l'insertion temporaire d'un stimulateur cardiaque. À cause de son effet sur la conduction cardiaque, la digitale doit être utilisée avec la plus grande prudence. Lorsqu'il faut faire une digitalisation rapide à la suite d'une insuffisance cardiaque congestive, il faut procéder avec le plus grand soin.

La stimulation externe doit être gardée au minimum afin de réduire le risque de convulsions. En cas de convulsions, des anticonvulsivants (de préférence le diazépam par voie intraveineuse) doivent être

administrés. Les barbituriques peuvent intensifier la dépression respiratoire, et aggraver l'hypotension et le coma. Il est essentiel de maîtriser rapidement les convulsions puisqu'elles aggravent l'hypoxie et l'acidose, ce qui peut précipiter des arythmies et un arrêt cardiaque.

L'état de choc doit être traité par des mesures de soutien, par exemple des liquides intraveineux, des substituts de plasma et de l'oxygène. L'utilisation de corticostéroïdes pour traiter l'état de choc est controversée et peut être contre-indiquée pour traiter le surdosage par un antidépresseur tricyclique. En général, l'hypotension répond bien à une élévation du pied du lit. Les agents vasopresseurs (mais non l'adrénaline) doivent être administrés avec prudence, s'ils sont indiqués. En cas de diminution de la fonction myocardique, on peut avoir recours à la dopamine ou à la dobutamine en goutte-à-goutte i.v.

Comme la physostigmine a été associée à une bradycardie sévère, à une asystole et à des convulsions, son utilisation n'est pas recommandée en cas de surdosage par TOFRANIL.

Il est survenu des morts accidentelles ou délibérées avec ce type de médicaments. Puisque la propension au suicide est grande chez les patients déprimés, il se peut qu'il y ait tentative de suicide par d'autres moyens durant la phase de récupération. La possibilité d'ingestion simultanée d'autres médicaments doit être envisagée.

Posologie et administration

Dépression

La posologie de TOFRANIL (chlorhydrate d'imipramine) doit être individualisée selon les besoins du patient. Instituer le traitement à la posologie la plus faible recommandée et l'augmenter graduellement selon la réponse clinique, et surveiller les signes d'intolérance, plus particulièrement chez les patients âgés et les adolescents. Il faut se rappeler qu'il s'écoule d'habitude une période latente allant de plusieurs jours à quelques semaines avant que la réponse thérapeutique se manifeste. L'augmentation de la posologie ne raccourcit pas habituellement cette période de latence et peut de fait accroître la fréquence des effets secondaires.

Posologie initiale

Adultes

La posologie initiale recommandée est de 25 mg trois fois par jour. Augmenter la dose quotidienne graduellement selon les besoins et la tolérance, jusqu'à concurrence de 150 mg par jour. Les doses de plus de 200 mg par jour ne sont pas recommandées. Chez les patients très malades et hospitalisés, instituer le traitement à une posologie de 100 mg par jour en doses fractionnées et au besoin augmenter graduellement jusqu'à 200 mg par jour. Si l'on n'observe pas de réponse significative après 3 semaines, on peut augmenter la posologie jusqu'à 250 à 300 mg par jour.

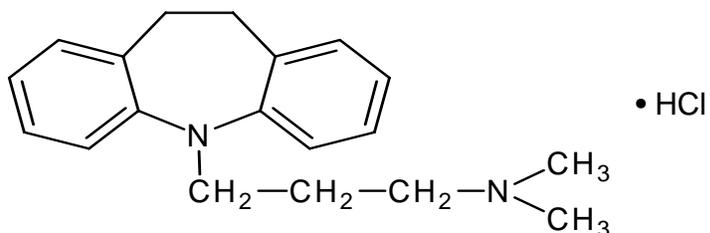
Posologie d'entretien

La posologie d'entretien doit se limiter à la plus petite dose efficace possible. Poursuivre le traitement pendant toute la durée prévue de la dépression afin de réduire au minimum le risque de rechute après une amélioration clinique.

Lorsque la posologie d'entretien a été déterminée selon la méthode décrite plus haut, TOFRANIL peut être administré en une seule prise par jour, au coucher, pourvu que ce schéma posologique soit bien toléré.

Renseignements pharmaceutiques

Formule développée



Chlorhydrate d'imipramine

Nom chimique :	monochlorhydrate de 5--[3-(diméthyl-amino)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f) azépine.
Formule moléculaire :	$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$
Poids moléculaire :	316,88
Description :	Poudre blanche à jaunâtre
Solubilité :	Facilement soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol et le chloroforme; peu soluble dans l'acétone et l'acétate d'éthyle; pratiquement insoluble dans l'éther et l'éther de pétrole.
Point de fusion :	173 °C

Composition

PrTOFRANIL® (chlorhydrate d'imipramine) en comprimés à 25, 50 et 75 mg

Un comprimé renferme du chlorhydrate d'imipramine comme ingrédient actif et les ingrédients non médicinaux suivants : composés celluloseux, bioxyde de silicium colloïdal, amidon de maïs, glycérine, oxydes de fer, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, povidone, acide stéarique, saccharose, talc, dioxyde de titane.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Protéger de la chaleur (conserver à une température entre 2 et 30 °C) et de l'humidité.

Conserver hors de la portée des enfants.

Présentation

PrTOFRANIL® (chlorhydrate d'imipramine) en comprimés à 25 mg :

Comprimés dragéifiés de couleur brun rougeâtre, ronds, biconvexes. Flacons de 100 comprimés.

PrTOFRANIL® (chlorhydrate d'imipramine) en comprimés à 50 mg :

Comprimés dragéifiés de couleur brun rougeâtre, ronds, biconvexes, portant le monogramme GEIGY sur un côté et le code LB sur l'autre côté, en blanc. Flacons de 100 comprimés.

PrTOFRANIL® (chlorhydrate d'imipramine) en comprimés à 75 mg :

Comprimés dragéifiés de couleur brun rougeâtre, ronds, biconvexes, portant le monogramme GEIGY sur un côté et le code ATA sur l'autre côté, en blanc. Flacons de 30 comprimés.

Pharmacologie

Les propriétés pharmacologiques de l'imipramine ressemblent à celles des autres antidépresseurs tricycliques. Il ressort du profil pharmacologique de l'imipramine qu'elle inverse les effets de la

réserpine et de la tétrabénazine, qu'elle exerce une légère dépression sur le système nerveux central qui se manifeste par une activité comportementale, motrice et électrocorticale viscérale, qu'elle exerce des effets anticholinergiques et antihistaminiques, et qu'elle potentialise les fonctions adrénérique et sérotoninergique.

Chez le chat et le chien, l'imipramine a diminué l'effet de l'acétylcholine sur la tension artérielle, l'effet de la trémorine sur la salivation (souris), et l'effet de la physostigmine sur la stimulation EEG (lapin). Des doses de l'ordre de 10 mg/kg par voie s.c. inhibent les effets de la trémorine sur la salivation, l'hypothermie et les tremblements chez la souris. L'imipramine possède aussi un effet antihistaminique.

L'imipramine produit des changements dans le comportement des animaux. Chez la majorité des espèces, la sédation constitue l'effet initial. À mesure que la dose augmente, on note le développement progressif de troubles neuro-végétatifs, d'une ataxie, d'une myoclonie, et enfin de convulsions. La dose sans effet chez la plupart des espèces se situe à 10 mg/kg par voie s.c. L'imipramine inhibe le comportement agressif spontané mais non la réponse à l'agression provoquée.

Avec l'imipramine, on note une amélioration des réponses comportementales conditionnées et une certaine amélioration de la performance.

Aux doses correspondant à celles qui sont utilisées en clinique, on observe peu d'effet sur les réflexes. Des doses plus élevées causent une inhibition des réflexes médullaires et supramédullaires avec peu ou pas d'effet sur la contractilité musculaire.

Les effets qu'exerce l'imipramine sur l'EEG au repos et spontané dépendent de la dose absolue et cumulative administrée. Les petites doses produisent des ondes lentes de plus forte amplitude dans les dérivations corticales. Les doses plus élevées produisent des pointes et des dysrythmies, surtout dans les tracés du noyau amygdalien et de l'hippocampe.

Chez le chat, l'imipramine (2 à 4 mg/kg par voie i.m.) modifie le sommeil : augmentation du temps total de sommeil; augmentation des ondes lentes comparativement au sommeil paradoxal; diminution du nombre de périodes de sommeil paradoxal et diminution du nombre de périodes d'éveil.

Il y a interaction entre l'imipramine et de nombreux médicaments qui agissent sur le système nerveux central. L'imipramine s'oppose aux effets suivants de la réserpine : sédation (rat, souris), catalepsie (rat), potentialisation de l'anesthésie (souris), ptosis (rat, lapin), hypotension (chat) et vomissements (pigeon). De même, l'imipramine annule la sédation, la catalepsie et le ptosis induits par la tétrabénazine chez le rat. À des doses d'imipramine plus élevées, on note une potentialisation, bien que légère, des anesthésiques barbituriques. Les doses plus faibles ont des effets équivoques. Les doses efficaces sont 5 mg/kg par voie i.v. chez le rat, de 10 à 20 mg/kg par voie i.p. chez la souris et 30 mg/kg par voie s.c. chez le lapin. L'imipramine potentialise les effets des amphétamines probablement en réduisant la dégradation des amphétamines et en inhibant la réabsorption des catécholamines libérées par les amphétamines. L'administration de 1 mg/kg d'imipramine par voie s.c. a augmenté la sensibilité aux amphétamines chez l'ensemble des souris traitées. L'imipramine est un antagoniste des phénothiazines. Chez le rat et la souris, des doses de l'ordre de 40 à 50 mg/kg par voie s.c. s'opposent à l'effet cataleptique provoqué par la chlorpromazine, la perphénazine et la prochlorpérazine.

L'imipramine est dotée de propriétés analgésiques comme l'a démontré le test de contorsions chez la souris. Des doses de 4 à 10 mg/kg par voie parentérale ou de 120 mg/kg par voie orale inhibent les contorsions provoquées par la phénylquinone. Une dose de 10 à 25 mg/kg est nécessaire pour inhiber les contorsions induites par l'acide acétique.

Les effets cardiovasculaires de l'imipramine sont complexes et dépendent de l'espèce animale et des conditions du test. Dans la plupart des tests, l'imipramine tend à augmenter l'hypertension chez le chien et à l'abaisser chez le chat. Les doses efficaces se situent principalement entre 2 et 5 mg/kg par voie i.v.

Chez le chien, la perfusion d'imipramine à raison de 0,2 mg/kg/min s'est d'abord traduite sur l'ECG par une brève tachycardie, puis par une bradycardie survenant à 10 mg/kg. À mesure que la perfusion

continuait, des troubles du rythme et de la conduction se sont développés. La dose létale dans ces expériences a été de 40 à 50 mg/kg. Chez d'autres espèces, les principales altérations étaient similaires et se situaient au niveau de la formation de l'onde d'excitation. L'imipramine a causé une diminution du tonus sympathique central chez le chat (de 0,5 à 1,0 mg/kg par voie i.v.). On a observé un blocage ganglionnaire à 5 mg/kg par voie i.v. Chez le chat également, l'imipramine à raison de 1 mg/kg par voie i.v. a réduit l'augmentation de l'activité causée par la stimulation du noyau amygdalien, de l'hypothalamus et du bulbe rachidien. L'imipramine a augmenté les effets inhibiteurs de la noradrénaline et de l'adrénaline sur les potentiels d'action post-ganglionnaires après une stimulation pré-ganglionnaire des nerfs cervicaux.

L'imipramine a peu d'effet sur la température corporelle.

Chez le rat, l'imipramine administrée à raison de 18 mg/kg par voie i.p. a diminué la sécrétion gastrique de 50 % alors que des doses de 5 mg/kg par voie i.m. protégeaient contre les ulcères de stress. Chez le chien, de faibles doses de 0,3 mg/kg par voie i.v. ont augmenté le péristaltisme alors que des doses plus élevées l'ont diminué.

Pharmacocinétique

Même lorsque l'imipramine est administrée à des doses élevées, on ne retrouve que de faibles concentrations dans le sang.

Chez les animaux à jeun, les doses orales sont rapidement absorbées, les concentrations maximales dans les organes étant atteintes entre une demi-heure à une heure. Chez l'homme, presque toute la dose administrée par voie orale est absorbée en l'espace de deux heures; après une seule dose de 50 mg, les concentrations sanguines sont faibles, de l'ordre de 0,002 à 0,005 mg %. Comme environ les trois quarts de la radioactivité de l'imipramine marquée peuvent être décelés dans l'urine et qu'une partie de la dose est excrétée dans la bile, on peut présumer que l'imipramine est complètement absorbée.

L'imipramine est métabolisée de la façon suivante : L'imipramine est principalement métabolisée par N-déméthylation par les isoenzymes CYP3A4, CYP2C19 et CYP1A2, ce qui la transforme en N-desmethylimipramine (désipramine). Après une hydroxylation catalysée par la CYP2D6, l'imipramine et la désipramine sont transformées en 2-hydroxy-imipramine et 2-hydroxy-désipramine.

Des études chez les rats ont montré que l'imipramine atteint de fortes concentrations dans les poumons, le foie et le muscle cardiaque, mais des concentrations beaucoup plus faibles dans le SNC.

Toxicologie

Toxicité aiguë

Les valeurs de la DL₅₀ de l'imipramine chez la souris, le rat et le lapin sont indiquées dans le tableau ci-après. La toxicité chez ces espèces prend la forme de faiblesse musculaire, de secousses musculaires, de stupeur, de troubles respiratoires, d'ataxie et de convulsions tonico-cloniques. Les lapins tolèrent moins bien les doses orales élevées que les rats ou les souris. Les souris sont moins sensibles aux fortes doses intraveineuses que les rats ou les lapins, qui ont une sensibilité égale dans ce test.

Valeurs de la DL₅₀ aiguë de l'imipramine

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg
Souris	i.v.	35
	i.p.	115
	s.c.	189
	p.o.	666
Rat	i.v.	22
	i.p.	79
	s.c.	250
	p.o.	625
Lapin	i.v.	18
	p.o.	385

Toxicité chronique

Le traitement oral par l'imipramine à des doses quotidiennes de 20 mg/kg a été bien toléré chez le rat pendant un an et chez le chien pendant six mois. On n'a pas relevé de modifications histologiques dans les tissus des organes à l'autopsie. Le traitement oral par l'imipramine à des doses quotidiennes de 60 à 160 mg/kg chez le rat pendant un an a été associé à des modifications dans les graisses des cellules hépatiques. Le chien a toléré 60 mg/kg par voie orale par jour sans manifester de différences macroscopiques ou microscopiques en comparaison aux témoins.

Tératogénicité

Des études d'envergure chez le rat, la souris et le lapin n'ont pas révélé d'embryotoxicité primaire due à l'imipramine.

On a utilisé des doses orales de 0, 25, 50, 100 et 150 mg/kg et des doses sous-cutanées de 0, 10, 20 et 40 mg/kg dans des études chez la souris du 6^e au 17^e jour de la grossesse. On n'a pas relevé de signes indiquant que l'imipramine avait causé des anomalies fœtales.

Chez le rat, des doses orales de 0, 5, 10, 20, 40, 60, 80 et 100 mg/kg et des doses sous-cutanées de 0, 20, 50 et 100 mg/kg administrées durant les 16 premiers jours de la grossesse, n'ont donné lieu à aucune anomalie fœtale significative.

Chez le lapin, des doses orales de 0, 5, 15, 25, 30 et 50 mg/kg et des doses sous-cutanées de 0, 5, 10, 15, 20, 30 et 50 mg/kg administrées durant les 20 premiers jours de la grossesse, ont causé des cas isolés d'anomalie fœtale mais l'effet tératogène n'était pas constant.

On a conclu que les expériences chez les animaux n'avaient pu établir l'innocuité de l'imipramine pendant la grossesse.

Bibliographie choisie

CROME P.

Antidepressant poisoning.

Acta Psychiat Scand 1983; suppl. 302:95-101.

DENCKER H et al.

Intestinal absorption, demethylation, and enterohepatic circulation of imipramine.

Clin Pharmacol Ther 1976; 19:584-586.

ELIE R et al.

Single and divided dose of imipramine.

Curr Ther Res 1977; 21(5):725-735.

FLECHTER S et al.

Convulsive attacks due to antidepressant drug overdoses: case reports and discussion.

Gen Hosp Psychiatry 1983; 5(3):217-221.

GANGADHAR BN et al.

Comparison of electroconvulsive therapy with imipramine in endogenous depression; a double-blind study.

Br J Psychiatry 1982; 141:367-371.

GLASSMAN AH et al.

Plasma binding of imipramine and clinical outcome.

Am J Psychiatry 1973;130:1367-1369.

GOODMAN et GILMAN.

The pharmacological basis of therapeutics.

6th ed., edited by A. Goodman, Gilman et al., 1980; p.418-427, Macmillan, New York.

GRAM LF et CHRISTIANSEN J.

First-pass metabolism of imipramine in man.

Clin Pharmacol Ther 1975;17:555-563.

GRAM LF et al.

Comparison of single dose kinetics of imipramine, nortriptyline and antipyrine in man.

Psychopharmacology 1976; 50:21-27

HELLER A et al.

Effectiveness of antidepressant drugs. A triple-blind study comparing imipramine, desipramine, and placebo.

Am J Psychiatry 1971; 127(8):1092-1095.

HULTÉN B et HEATH A.

Clinical aspects of tricyclic antidepressant poisoning.
Acta Med Scand 1983; 213: 275-278.

JARVIK LF et al.

Treating geriatric depression; A 26-week interim analysis.
J Am Geriatr Soc 1982; 30(11): 713-717.

KORCZYN AD et KISH I.

The mechanism of imipramine in enuresis nocturna.
Clin Exp Pharmacol Physiol 1979; 6(1):31-35.

KRAMER JC et al.

Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy.
Am J Psychiatry 1961; 118:549-550.

NAGY A et JOHANNSON R.

Plasma levels of imipramine and desipramine in man after different routes of administration.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1975; 290:145-160.

PRUITT AW et DAYTON PG.

A comparison of the binding of drugs to adult and cord plasma.
Eur J Clin Pharmacol 1971; 4:59-62.

PULST S-M et LOMBROSO CT.

External ophthalmoplegia, alpha and spindle coma in imipramine overdose: case report and review of the literature.
Ann Neurol 1983; 14(5): 587-590

RAPOPORT JL et al.

Plasma imipramine and desmethylimipramine concentration and clinical response in childhood enuresis.
Psychopharmacol Bull 1978; 14(4):60-61.

SOVNER R et ORSULAK PJ.

Excretion of imipramine and desipramine in human breast milk.
Am J Psychiatry 1979; 136:451-452.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TOFRANIL*

(chlorhydrate d'imipramine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de TOFRANIL* pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TOFRANIL*. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TOFRANIL* vous a été prescrit par le médecin pour soulager vos symptômes de dépression (sentiment de tristesse, modification de l'appétit ou variation du poids, difficulté à vous concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs inexplicables).

Les effets de ce médicament :

TOFRANIL* appartient au groupe de médicaments appelés *antidépresseurs tricycliques*. On croit que TOFRANIL* exerce son effet en compliquant le transport de messages chimiques par des neurones spécifiques du cerveau.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre TOFRANIL* si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans TOFRANIL*, y compris les ingrédients actifs et inactifs (*voir la rubrique Les ingrédients non médicinaux*);
- vous êtes allergique à d'autres antidépresseurs tricycliques;
- vous prenez actuellement ou avez pris récemment un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex., le sulfate de phénelzine ou le

moclobémide);

- vous avez fait une crise cardiaque récemment ou vous êtes atteint d'une maladie cardiaque grave;
- vous avez des lésions du foie ou des reins, ou encore une maladie du sang non précisée;
- vous faites du glaucome.

L'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate d'imipramine

Les ingrédients non médicinaux :

Les comprimés contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, amidon de maïs, composés cellulosiques, bioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycérine, lactose, oxydes de fer, polyéthylène glycol, povidone, saccharose, stéarate de magnésium, talc.

La présentation :

TOFRANIL* est offert en comprimés dosés à 25 mg, 50 mg et 75 mg. Les comprimés sont de couleur brun rougeâtre, ronds, biconvexes et dragéifiés. Les comprimés TOFRANIL* à 50 mg et à 75 mg portent le monogramme GEIGY sur un côté et LB sur l'autre, en blanc.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Durant un traitement par ce type de médicament, il est important que vous et votre médecin mainteniez une bonne communication au sujet de votre état.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TOFRANIL* si :

- vous songez au suicide;
- vous avez des antécédents de troubles convulsifs ou d'autres facteurs prédisposants (épilepsie);
- vous avez un rythme cardiaque irrégulier ou des antécédents de trouble cardiaque;
- vous êtes atteint de schizophrénie;
- vous avez une maladie du sang (fièvre, infection grippale ou mal de gorge);
- vous êtes enceinte ou essayez de le devenir, ou si vous allaitez;

- vous avez de la difficulté à uriner ou une hypertrophie de la prostate;
- vous souffrez d'hyperthyroïdie ou prenez des médicaments pour la thyroïde;
- vous consommez de l'alcool chaque jour ou de manière abusive;
- vous souffrez souvent de constipation;
- vous avez une maladie du foie.

Si vous prenez des médicaments utilisés contre la dépression (y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, par exemple du millepertuis), vous devriez en informer votre médecin. Voici quelques exemples de médicaments sur ordonnance : fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, fluvoxamine, lithium et autres antidépresseurs tricycliques.

Les comprimés enrobés TOFRANIL* contiennent du lactose et du saccharose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, consultez-le avant de prendre TOFRANIL*.

Effets durant la grossesse et l'allaitement, et sur le nouveau-né :

La sûreté d'emploi de TOFRANIL* pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, on ne doit pas l'administrer aux femmes en mesure d'avoir des enfants ni pendant la grossesse, sauf si, de l'opinion du médecin, les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Chez les nouveau-nés dont la mère avait pris TOFRANIL* pendant les 3 derniers mois de la grossesse, les symptômes de sevrage suivants ont été signalés : tremblements, essoufflement, léthargie, colique, irritabilité, tonicité musculaire exagérée ou insuffisante, convulsions. Pour éviter de tels symptômes, il faut, dans la mesure du possible, interrompre l'administration de TOFRANIL* progressivement au moins 7 semaines avant la date prévue de l'accouchement. Votre médecin discutera avec vous des risques associés à la prise de TOFRANIL* durant la grossesse. TOFRANIL* étant excrété dans le lait maternel, il faut interrompre progressivement l'administration de TOFRANIL* chez la mère qui allaite ou sevrer le nourrisson.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits à base d'herbes médicinales et des produits vendus sans ordonnance, ou si vous en avez pris récemment, informez-en le médecin ou le pharmacien.

Étant donné que de nombreux médicaments interagissent avec TOFRANIL*, il pourrait s'avérer nécessaire de procéder à un ajustement posologique ou de cesser la prise d'un de vos médicaments. En prévision d'une intervention chirurgicale non urgente, l'administration de TOFRANIL* doit être interrompue aussi longtemps d'avance que possible, car on connaît peu les interactions entre TOFRANIL* et les anesthésiques généraux. Il est particulièrement important pour votre médecin et votre pharmacien de savoir si vous consommez de l'alcool chaque jour ou si vous prenez n'importe lequel des produits suivants : médicaments contre l'hypertension artérielle ou les troubles cardiaques, autres antidépresseurs, sédatifs, tranquillisants, barbituriques, anticonvulsivants, médicament appelé *terbinafine* que l'on prend par voie orale pour traiter des infections de la peau, des cheveux ou des ongles causées par un champignon, médicaments pour prévenir les caillots de sang (anticoagulants), médicaments pour traiter l'asthme ou les allergies, médicaments pour traiter la maladie de Parkinson, médicaments thyroïdiens, cimétidine, méthylphénidate, contraceptifs oraux, œstrogènes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez attentivement les directives de votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée. Le médecin décidera de la posologie qui convient le mieux à votre cas particulier.

Posologie habituelle :

La posologie initiale recommandée est de 25 mg, 3 fois par jour. On doit augmenter la dose graduellement selon les besoins et la tolérance, jusqu'à concurrence de 150 mg par jour. Une fois que le médecin a établi la posologie qui vous

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

convient le mieux, TOFRANIL* peut être administré 1 fois par jour, au coucher.

Surdose :

Si vous avez accidentellement pris plus de comprimés que le nombre prescrit par votre médecin, consultez un médecin de toute urgence. Apportez votre médicament pour pouvoir le montrer au médecin. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux. Vous pourriez être à risque pendant 4 à 6 jours.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de TOFRANIL*, prenez-la dès que possible, puis reprenez l'horaire habituel. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, omettez la dose oubliée et reprenez l'horaire habituel. Si vous avez des questions à ce sujet, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Certaines personnes peuvent avoir des effets secondaires après avoir pris TOFRANIL*. En général, des soins médicaux ne sont pas nécessaires, et ces effets peuvent disparaître durant le traitement, une fois que votre corps s'est adapté au médicament. Parlez-en au médecin si certains effets secondaires persistent ou sont inconfortables.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants : somnolence, fatigue, sécheresse de la bouche, vision brouillée, mal de tête, tremblements, palpitations, constipation, nausées, vomissements, étourdissements, agitation, bouffées de chaleur, sudation, chute de la tension artérielle associée à des étourdissements après un passage soudain aux positions assise ou debout, gain de poids. Au début du traitement, TOFRANIL* peut accroître l'anxiété, mais, en général, cet effet disparaît en moins de 2 semaines.

D'autres effets secondaires peuvent également se produire, par exemple : caries dentaires, confusion, désorientation, agitation, troubles du sommeil, surexcitation, irritabilité, agressivité,

troubles sexuels, engourdissement ou picotements des membres, mouvement involontaire, diminution de la sécrétion de larmes, pupilles dilatées, bourdonnement d'oreille, élévation de la tension artérielle, troubles abdominaux, peau sensible au soleil, régions de peau plus sombre, éruption cutanée, perte de cheveux, gonflement mammaire et sécrétion de lait, enflure des chevilles ou des mains et/ou enflure de n'importe quelle autre partie du corps, fièvre.

Certaines personnes peuvent avoir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessus. Si vous avez n'importe quel autre effet secondaire non mentionné dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et-consultez un médecin de toute urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Réactions allergiques			√
	Réactions cutanées (démangeaisons ou rougeur)			
	Confusion grave ou délirium, hallucinations			√
Rares	Voir ou entendre des choses qui n'existent pas		√	
	Convulsions ou crises d'épilepsie			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et-consultez un médecin de toute urgence	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Très rares	Réactions allergiques avec ou sans toux et difficulté à respirer			√
	Infections fréquentes accompagnées de fièvre et d'un mal de gorge (à cause du nombre réduit de globules blancs)		√	
	Troubles du foie Jaunisse Douleur abdominale intense et constipation Perte d'appétit importante		√	
	Incapacité à coordonner les mouvements, perte d'équilibre Difficulté à parler			√
	Difficulté à uriner (signes de rétention urinaire)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et-consultez un médecin de toute urgence	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Douleur dans les yeux		√		
Contraction soudaine des muscles, raideur musculaire, spasmes musculaires				√
Rythme cardiaque rapide ou irrégulier (battements rapides ou forts)				√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de TOFRANIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Protéger de la chaleur (conserver entre 2 et 30 °C) et de l'humidité.

Garder hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- *En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet*
- *Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;*
- *En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9*

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien pour toute question ou préoccupation concernant votre cas particulier.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,
Novartis Pharma Canada inc.,
au 1-800-363-8883.

Novartis Pharma Canada inc. a rédigé ce dépliant.

385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

Dernière révision : 16 juin 2010