

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **PrTEVA-NORTRIPTYLINE**

(capsules de chlorhydrate de nortriptyline)

10 mg et 25 mg

USP

**Antidépresseur**

Teva Canada Limitée  
30, Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 7 décembre 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 151598

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>TEVA-NORTRIPTYLINE

(capsules de chlorhydrate de nortriptyline)

10 mg et 25 mg

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antidépresseur

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

On ne connaît pas, à l'heure actuelle, le mécanisme par lequel les antidépresseurs tricycliques élèvent l'humeur. TEVA-NORTRIPTYLINE (chlorhydrate de nortriptyline) n'est pas un inhibiteur de la monoamine-oxydase. Cet agent inhibe l'activité de diverses substances, comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et l'acétylcholine. Il augmente l'effet presseur de la norépinéphrine mais bloque la réponse pressive à la phénéthylamine. D'après les études, le chlorhydrate de nortriptyline perturberait le transport, la libération et le stockage des catécholamines. D'après l'application de techniques de conditionnement opérant chez le rat et le pigeon, la nortriptyline posséderait des propriétés stimulantes, et dépressives.

#### **Absorption**

La nortriptyline est le principal métabolite actif de l'amitriptyline. Possédant une demi-vie plus longue que l'amitriptyline, la nortriptyline est sujette à un important métabolisme de premier passage hépatique, à l'issue duquel un métabolite actif est formé, la 10-hydroxynortriptyline.

#### **Concentrations plasmatiques**

Il semble que la marge thérapeutique à l'intérieur de laquelle la nortriptyline produit un effet antidépresseur favorable soit spécifique, car elle se situe entre 50 et 150 ng/mL. En effet, au-dessus comme en deçà de cette plage de concentrations plasmatiques spécifique, la réponse clinique est plutôt piètre. La mesure des concentrations plasmatiques est, sans équivoque, utile chez les patients problématiques qui ne répondent pas aux doses orales habituelles ou chez les patients à risque élevé qui, en raison de leur âge ou d'une maladie, auraient avantage à recevoir la plus faible dose possible faisant preuve d'efficacité.

Dans une étude menée chez 18 patients déprimés chez qui les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de nortriptyline à l'équilibre se situaient entre 50 et 150 ng/mL, la probabilité d'obtenir un effet antidépresseur, déterminée par analyse de régression, se chiffrait à  $\geq 68$  % pour des concentrations de chlorhydrate de nortriptyline libre de 7 à 10 ng/mL.

## Métabolisme

Certaines données permettent de penser que les métaboliseurs lents de la débrisoquine (phénotype dans lequel l'hydroxylation se fait lentement) peuvent être davantage exposés aux états confusionnels lors d'un traitement par le chlorhydrate de nortriptyline. Cette hypothèse provient du fait que l'hydroxylation polymorphique de la débrisoquine et celle du chlorhydrate de nortriptyline dépendent de systèmes enzymatiques semblables ; ceux chez qui l'oxydation s'effectue lentement présentent des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de nortriptyline plus élevées. Comme il n'y a pas de corrélation importante entre le phénotype (concernant l'hydroxylation) et les concentrations sériques d'amitriptyline, on est porté à déduire que la déméthylation du composé s'effectue par l'intermédiaire d'une autre isoenzyme du cytochrome P<sub>450</sub> que celle qui catalyse l'hydroxylation (voir **PRÉCAUTIONS**).

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de préparations de chlorhydrate de nortriptyline en capsules de 25 mg — TEVA-NORTRIPTYLINE et Aventyl<sup>®</sup> — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative.

Nortriptyline (1 x 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
	TEVA- NORTRIPTYLINE 1 x 25 mg	AVENTYL <sup>®**</sup> 1 x 25 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	672,5 714,5 (35)	666,6 705,4 (34)	101	95,52 – 103,87
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	838,5 932,6 (51)	815,0 882,1 (39)	103	95,53 – 108,02
C <sub>max</sub> (ng/mL)	19,80 20,46 (26,66)	19,48 20,13 (26,37)	102	96,91 – 103,90
t <sub>max</sub> * (h)	7,94 (2,73)	7,03 (1,07)		
t <sub>1/2</sub> * (h)	29,4 (10,5)	27,5 (8,95)		
* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (ÉT) uniquement.				
** Capsules AVENTYL <sup>®</sup> à 25 mg (Eli Lilly Canada Inc., Canada).				

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-NORTRIPTYLINE (chlorhydrate de nortriptyline) est indiqué pour le soulagement des symptômes de la dépression. Le soulagement est plus probable en cas de dépression endogène qu'en cas d'autres états dépressifs.

## CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation concomitante de TEVA-NORTRIPTYLINE (chlorhydrate de nortriptyline) ou d'autres antidépresseurs tricycliques et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée. En effet, des cas de crises hyperthermiques, de graves convulsions ainsi que de décès se sont produits lors de l'emploi d'antidépresseurs tricycliques semblables dans pareilles combinaisons. On recommande de cesser l'administration de l'IMAO au moins deux semaines avant que ne commence le traitement par TEVA-NORTRIPTYLINE.

Les patients hypersensibles à TEVA-NORTRIPTYLINE ne doivent pas recevoir ce médicament. Une hypersensibilité croisée peut exister entre TEVA-NORTRIPTYLINE et d'autres dibenzazépines.

TEVA-NORTRIPTYLINE est contre-indiqué durant la phase de rétablissement faisant immédiatement suite à un infarctus du myocarde.

## MISES EN GARDE

Étant donné la tendance du médicament à produire de la tachycardie sinusale et à prolonger le temps de conduction, l'administration de TEVA-NORTRIPTYLINE (chlorhydrate de nortriptyline) doit être faite sous étroite surveillance chez les patients qui souffrent de maladie cardiovasculaire. Des cas d'infarctus du myocarde, d'arythmie et d'AVC ont été observés. L'action hypotensive de la guanéthidine et des agents similaires peut être bloquée par la nortriptyline. De plus, en raison de son action anticholinergique, TEVA-NORTRIPTYLINE doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients atteints de glaucome ou qui ont des antécédents de rétention urinaire. De même, les patients qui ont des antécédents de convulsions doivent être suivis de près lors d'un traitement par TEVA-NORTRIPTYLINE, car cet agent abaisse le seuil convulsif. Il faut se montrer très prudent si l'on doit administrer TEVA-NORTRIPTYLINE à un patient souffrant d'hyperthyroïdie ou recevant des antithyroïdiens, car des arythmies cardiaques peuvent survenir.

TEVA-NORTRIPTYLINE peut perturber les capacités mentales ou physiques requises pour accomplir des tâches dangereuses, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines ; le patient doit donc en être dûment averti.

### **Emploi durant la grossesse**

L'innocuité de TEVA-NORTRIPTYLINE n'a pas été établie durant la grossesse ou l'allaitement. Par conséquent, l'administration de ce médicament chez une femme qui est enceinte, qui allaite ou qui est en âge de procréer requiert que l'on évalue si les avantages potentiels du traitement surpassent les risques éventuels. Les résultats des études sur la reproduction menées chez l'animal ne sont pas concluants.

## PRÉCAUTIONS

## **Généralités**

L'emploi de TEVA-NORTRIPTYLINE (chlorhydrate de nortriptyline) chez les schizophrènes peut entraîner une exacerbation de la psychose ou déclencher l'apparition de symptômes schizophréniques latents. Les patients hyperactifs ou agités qui reçoivent ce médicament peuvent devenir plus anxieux ou plus agités. Chez les patients maniaque-dépressifs, TEVA-NORTRIPTYLINE peut causer l'émergence des symptômes de la phase maniaque.

TEVA-NORTRIPTYLINE peut entraîner un comportement hostile gênant chez certains patients. Comme dans le cas des autres médicaments appartenant à la même classe que celui-ci, l'administration de TEVA-NORTRIPTYLINE peut s'accompagner de convulsions épileptiformes.

La consommation de quantités excessives d'alcool pendant un traitement par la nortriptyline peut avoir un effet potentialisateur susceptible d'augmenter le risque de tentative de suicide ou de surdosage, en particulier chez les patients qui ont des antécédents de troubles émotifs ou d'idéation suicidaire. Le patient doit être averti du risque de réaction exagérée à l'alcool.

La nortriptyline peut être administrée en concomitance avec l'électroconvulsivothérapie au besoin, mais les risques peuvent être plus élevés dans ces circonstances. Si cela est possible, on doit interrompre le traitement plusieurs jours avant une chirurgie non urgente.

Comme le risque de tentative de suicide demeure présent après le début du traitement, il est important de ne donner aux patients déprimés que la plus petite quantité de médicament possible à la fois.

Des cas d'augmentation comme de diminution de la glycémie ont été signalés.

Un cas d'hypoglycémie importante a été signalé après ajout de chlorhydrate de nortriptyline (125 mg/jour) au schéma thérapeutique d'un patient souffrant de diabète de type 2 recevant des doses d'entretien de chlorpropramide (250 mg/jour).

## **Interactions médicamenteuses**

La concentration sérique des antidépresseurs tricycliques, à l'équilibre, fluctue de manière importante lorsque l'on ajoute de la cimétidine au schéma thérapeutique ou encore lorsqu'on l'y retire. De graves symptômes anticholinergiques (xérostomie, rétention urinaire, vue brouillée) ont été associés à l'augmentation des concentrations sériques d'antidépresseurs tricycliques par suite de l'ajout de cimétidine au schéma thérapeutique. De plus, chez des patients qui prenaient déjà de la cimétidine, les concentrations d'antidépresseurs tricycliques observées à l'équilibre ont été plus élevées que celles qu'on prévoyait après l'amorce du traitement.

Chez les patients dont l'état est bien maîtrisé, l'interruption de l'administration concomitante de cimétidine peut entraîner une diminution des concentrations sériques à l'équilibre de l'antidépresseur tricyclique, ce qui peut compromettre l'efficacité thérapeutique dudit antidépresseur. Plusieurs comptes rendus font état de cette interaction entre la cimétidine et divers antidépresseurs tricycliques.

Une augmentation de plus du simple au double des concentrations plasmatiques, jusque là stables, du chlorhydrate de nortriptyline ou d'autres antidépresseurs a été observée par suite de l'administration concomitante de fluoxétine avec ces agents. La fluoxétine et son métabolite actif, la norfluoxétine, possèdent une longue demi-vie (4 à 16 jours dans le cas de la norfluoxétine), ce qui peut affecter la stratégie de traitement lorsque l'on passe d'un médicament à l'autre. Chez certains patients déprimés, l'administration de réserpine pendant un traitement par antidépresseurs tricycliques produit un effet « stimulant ».

La posologie doit être ajustée soigneusement et le patient surveillé de près lorsque TEVA-NORTRIPTYLINE est utilisé en concomitance avec d'autres agents anticholinergiques ou avec des sympathomimétiques.

### **Médicaments métabolisés par le CYP2D6**

Chez une certaine fraction de la population (3 % à 10 %), l'activité de certaines enzymes qui métabolisent les médicaments, comme le CYP2D6, est plus faible que chez les autres. On dit de ces personnes qu'elles sont des « métaboliseurs lents » de substances telles que la débrisoquine, le dextrométhorphan et les antidépresseurs tricycliques. Lorsqu'elles reçoivent des doses habituelles d'antidépresseurs tricycliques, ces personnes peuvent avoir des concentrations plasmatiques supérieures à celles qui sont prévues. De plus, certains médicaments métabolisés par cette isoenzyme — dont plusieurs antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, etc.) — peuvent inhiber son activité, avec pour conséquence que l'activité de ce système enzymatique, chez des métaboliseurs pourtant normaux, sera semblable à celle observée chez les métaboliseurs lents lors de l'administration concomitante, et que des interactions médicamenteuses seront observées.

L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et d'autres médicaments métabolisés par le CYP2D6 peut nécessiter l'administration de doses plus faibles que celles qui sont prescrites habituellement, ce qui s'applique aux deux types d'agents. Par conséquent, l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et d'autres agents qui, soit sont métabolisés par cette isoenzyme — autres antidépresseurs, phénothiazines, carbamazépine et antiarythmiques de type 1C (p. ex., propafénone, flécaïnide et encaïnide) entre autres —, soit l'inhibent (p. ex., quinidine), commande une attitude prudente.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

**Remarque :** La liste ci-après comprend quelques effets secondaires qui n'ont pas été signalés avec ce médicament en particulier. Cependant, compte tenu des similarités pharmacologiques entre les divers antidépresseurs tricycliques, chacune de ces réactions doit être envisagée lors d'un traitement par la nortriptyline.

### **Fonction cardiovasculaire**

Hypotension, hypertension, tachycardie, palpitations, infarctus du myocarde, arythmies, bloc cardiaque, AVC.

### **Psychiatrie**

États confusionnels (en particulier chez les personnes âgées), avec hallucinations, désorientation, délire ; anxiété, agitation ; insomnie, panique, cauchemars ; hypomanie ; exacerbation de la psychose.

### **Neurologie**

Engourdissement, picotements, paresthésie des membres ; incoordination, ataxie, tremblements ; neuropathie périphérique ; symptômes extrapyramidaux ; convulsions, altération du tracé EEG ; acouphène.

### **Effets anticholinergiques**

Xérostomie, associée, dans de rares cas, à une adénite sublinguale ou à une gingivite ; vue brouillée, trouble de l'accommodation, mydriase ; constipation, iléus paralytique ; rétention urinaire, retard de la miction, dilatation de l'urètre.

### **Réactions allergiques**

Éruptions cutanées, pétéchies, urticaire, prurit, photosensibilité (éviter l'exposition prolongée au soleil) ; œdème (généralisé ou du visage et de la langue), fièvre médicamenteuse, sensibilité croisée avec d'autres antidépresseurs tricycliques.

### **Hématologie**

Dépression de la moelle osseuse comprenant l'agranulocytose ; anémie aplasique ; éosinophilie ; purpura ; thrombocytopénie.

### **Appareil digestif**

Nausées et vomissements, anorexie, malaises épigastriques, diarrhée ; goût bizarre, stomatite, crampes abdominales, glossophytie, constipation, iléus paralytique.

### **Système endocrinien**

Gynécomastie chez les hommes ; augmentation mammaire et galactorrhée chez les femmes ; augmentation ou diminution de la libido ; impuissance ; œdème des testicules ; augmentation ou diminution de la glycémie ; syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIADH).

### **Autres effets**

Jaunisse (simulant l'ictère obstructif) ; altération de la fonction hépatique, hépatite, nécrose hépatique ; gain ou perte de poids, ; transpiration ; bouffées vasomotrices ; pollakiurie, nycturie ; somnolence, étourdissements, faiblesse, fatigue ; céphalées ; œdème des glandes parotides ; alopecie.

### **Symptômes de sevrage**

Bien que ces symptômes ne constituent pas des signes d'assuétude, l'interruption brusque d'un traitement prolongé peut causer des nausées, des maux de tête et divers malaises.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Le surdosage d'antidépresseurs tricycliques peut causer le décès. L'ingestion de médicaments multiples (ainsi que d'alcool) est fréquente dans les cas de surdosage délibéré d'antidépresseurs tricycliques. Étant donné que la prise en charge est complexe et variable, on recommande au médecin de communiquer avec un centre antipoison, afin de s'informer des recommandations les plus récentes concernant le traitement. Comme les signes et symptômes d'intoxication consécutifs au surdosage d'antidépresseurs tricycliques se manifestent rapidement, il faut placer la victime sous surveillance en milieu hospitalier le plus vite possible.

### **Manifestations du surdosage**

Les manifestations critiques du surdosage comprennent les dysrythmies cardiaques, une hypotension prononcée, des convulsions ainsi que la dépression du SNC (coma compris). Les modifications de l'électrocardiogramme, en particulier de l'axe et de la largeur du complexe QRS, sont des indices cliniques significatifs d'intoxication par les antidépresseurs tricycliques.

Le surdosage peut aussi comporter d'autres signes, par exemple les manifestations suivantes : confusion, troubles de la concentration, hallucinations visuelles passagères, dilatation des pupilles, agitation, hyperreflectivité, stupeur, somnolence, rigidité musculaire, vomissements, hypothermie, hyperthermie ainsi que plusieurs des symptômes décrits dans la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

### **Traitement du surdosage**

**Mesures générales :** Demander un ÉCG et amorcer immédiatement la surveillance cardiaque. Protéger les voies respiratoires de la victime, installer une ligne intraveineuse et commencer la décontamination gastrique. Le patient doit demeurer en observation pendant au moins 6 heures, durant lesquelles surveillance cardiaque et observation des signes de dépression du SNC, de dépression respiratoire, d'hypotension, de dysrythmie et(ou) de bloc cardiaques et de convulsions seront assurées. Si des signes de toxicité sont observés durant cette période, la surveillance devra être poursuivie plus longtemps. Certains comptes rendus font état de patients ayant succombé à une dysrythmie mortelle longtemps après le surdosage ; ces patients présentaient des signes cliniques d'empoisonnement important avant le décès et dans la plupart des cas, la décontamination GI qu'ils avaient subie était inadéquate. La prise en charge du surdosage ne devrait pas reposer sur la surveillance des concentrations plasmatiques.

**Décontamination GI :** Tous les patients présumés avoir pris une quantité excessive d'antidépresseurs tricycliques devraient subir une décontamination gastro-intestinale comportant un lavage gastrique à grand volume suivi de l'administration de charbon activé. En cas d'altération de la conscience, assurer la perméabilité des voies respiratoires avant d'effectuer le lavage gastrique. On déconseille de provoquer le vomissement.

**Fonction cardiovasculaire :** Un complexe QRS (dérivation des membres) de durée maximale > 0,10 s peut être le meilleur signe de la gravité du surdosage. Du bicarbonate de sodium intraveineux devrait être administré, afin que le pH sérique se maintienne entre 7,45 et 7,55. Si la

réponse au bicarbonate est inadéquate, on peut également recourir à l'hyperventilation. L'utilisation concomitante de l'hyperventilation et du bicarbonate de sodium doit se faire avec extrême prudence, et le pH doit être mesuré fréquemment. Il n'est pas souhaitable que le pH dépasse 7,60 ni que la pCO<sub>2</sub> soit inférieure à 20 mmHg. Les dysrythmies qui ne répondent pas à l'administration de bicarbonate de sodium et(ou) à l'hyperventilation peuvent peut-être répondre à la lidocaïne, au brétylium ou à la phénytoïne. Les antiarythmiques de types 1A et 1C (p. ex., quinidine, disopyramide, procaïnamide) sont généralement contre-indiqués.

Dans de rares cas, l'hémoperfusion peut être bénéfique en présence d'instabilité cardiovasculaire réfractaire chez les patients victimes d'intoxication aiguë. Cependant, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale, l'exsanguino-transfusion et la diurèse forcée sont généralement inefficaces contre l'empoisonnement par antidépresseurs tricycliques.

**SNC :** En raison du risque de détérioration rapide de l'état du sujet, l'intubation précoce est recommandée chez les victimes de surdosage qui présentent une dépression du SNC. Les convulsions doivent être maîtrisées à l'aide de benzodiazépines ou, si ces agents sont inefficaces, à l'aide d'autres anticonvulsivants (p. ex., phénobarbital, phénytoïne). La physostigmine n'est pas recommandée, sauf en cas de symptômes potentiellement mortels n'ayant pas répondu à d'autres traitements, et seulement en consultation avec un centre antipoison.

**Suivi psychiatrique :** Étant donné que le surdosage est souvent intentionnel et que les patients peuvent attenter à leur vie d'une autre manière durant la phase de récupération, il peut être justifié d'adresser la victime à un psychiatre.

**Traitement du surdosage chez les enfants :** La prise en charge du surdosage chez les enfants repose sur des principes semblables à ceux du traitement des adultes. On recommande fortement que le médecin communique avec le centre antipoison local pour obtenir des renseignements spécifiques concernant les enfants.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TEVA-NORTRIPTYLINE (chlorhydrate de nortriptyline) n'est pas recommandé chez les enfants. TEVA-NORTRIPTYLINE est offert en capsules et s'administre par voie orale. Chez les personnes âgées et les adolescents, on recommande d'administrer des doses inférieures à la posologie habituelle. L'administration de doses plus faibles est plus importante chez les consultants externes que chez les patients hospitalisés, car ces derniers sont traités sous étroite surveillance. On recommande que le médecin amorce le traitement par l'administration d'une dose faible, puis qu'il l'augmente graduellement par la suite tout en surveillant la réponse clinique de près et en notant tout signe d'intolérance. Une fois le patient rétabli, il peut être d'administrer un traitement d'entretien à la dose la plus faible permettant de maintenir la rémission.

En cas d'effets indésirables mineurs, réduire la posologie. En cas de réaction indésirable grave ou de manifestation allergique, interrompre le traitement sans tarder.

**Dose recommandée chez les adultes :** 25 mg 3 ou 4 fois par jour ; administrer d'abord une dose faible, puis l'augmenter au besoin. Un autre schéma posologique possible consiste en l'administration de la dose quotidienne totale en une seule prise. Si la dose quotidienne de chlorhydrate de nortriptyline dépasse 100 mg, on recommande de suivre les concentrations plasmatiques et de faire en sorte qu'elles se maintiennent dans l'intervalle optimum de 50 à 150 ng/mL. L'administration de doses quotidiennes supérieures à 150 mg n'est pas recommandée.

**Adolescents et personnes âgées :** 30 à 50 mg/jour en doses fractionnées.

### **Concentrations plasmatiques**

Les concentrations plasmatiques associées à une réponse optimale se situent dans l'intervalle de 50 à 150 ng/mL (voir **PHARMACOLOGIE**). En concentrations supérieures, la nortriptyline risque de produire davantage d'effets indésirables. Les concentrations plasmatiques étant difficiles à mesurer, le médecin devrait s'en remettre à un laboratoire spécialisé.

Des concentrations plasmatiques de 10-hydroxynortriptyline (métabolite actif de la nortriptyline) plus élevées que la normale ont été signalées chez des personnes âgées. Dans un cas, ces taux élevés ont été associés à une cardiotoxicité apparente, même si les concentrations de nortriptyline se situaient à l'intérieur de la « marge thérapeutique ». L'ajustement posologique devrait reposer davantage sur les observations cliniques que sur les concentrations plasmatiques.

### **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

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 à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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 0701E  
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<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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**

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :  
1 (800) 268-4127 p. 5005 (anglais)

1 (877) 777-9117 (français)  
ou en écrivant au : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30, Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : Le 7 décembre 2011

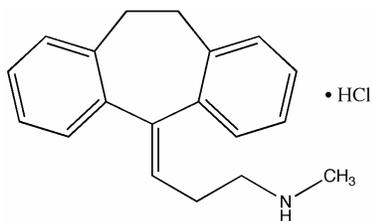
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination courante : Chlorhydrate de nortriptyline

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-ylidène)-*N*-méthyl-1-propanamine

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$

Masse moléculaire : 299,8

Description : Poudre de couleur blanche à blanc cassé ayant une légère odeur caractéristique.

Solubilité : Soluble dans l'eau et le chloroforme ; à peine soluble dans le méthanol ; pratiquement insoluble dans l'éther, le benzène et la plupart des autres solvants organiques. Le pH d'une solution à 1 % est d'environ 5.

### Composition

TEVA-NORTRIPTYLINE à 10 mg : Une capsule contient l'équivalent de 10 mg de nortriptyline sous forme de chlorhydrate de nortriptyline ainsi que les ingrédients suivants : amidon de maïs, dextrine blanche, lactose monohydraté (séché par pulvérisation), silice colloïdale et stéarate de magnésium. La capsule comme telle contient les ingrédients suivants : gélatine, AD&C jaune n° 6, D&C jaune n° 10 et dioxyde de titane.

TEVA-NORTRIPTYLINE à 25 mg : Une capsule contient l'équivalent de 25 mg de nortriptyline sous forme de chlorhydrate de nortriptyline ainsi que les ingrédients suivants : amidon de maïs, dextrine blanche, lactose monohydraté (séché par pulvérisation), silice colloïdale et stéarate de magnésium. La capsule comme telle contient les ingrédients suivants : gélatine, AD&C jaune n° 6, D&C jaune n° 10 et dioxyde de titane.

## PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

### Présentation

TEVA-NORTRIPTYLINE (chlorhydrate de nortriptyline) est offert en capsules dans les teneurs suivantes :

**10 mg :** Poudre de couleur blanche à blanc cassé contenue dans une capsule de gélatine dure de taille n° 3 à corps opaque blanc et à coiffe opaque couleur maïs, portant respectivement les marques **10** et **N** imprimées à l'encre noire.

**25 mg :** Poudre de couleur blanche à blanc cassé contenue dans une capsule de gélatine dure de taille n° 1 à corps opaque blanc et à coiffe opaque couleur maïs, portant respectivement les marques **25** et **N** imprimées à l'encre noire.

Les deux teneurs sont offertes en flacons de 100 capsules.

### Conservation

Conserver entre 15 ° et 30 °C.

## PHARMACOLOGIE ANIMALE

Du chlorhydrate de nortriptyline radiomarqué au  $^{14}\text{C}$  sur le groupe *N*-méthyle a été synthétisé, et son métabolisme, sa distribution ainsi que son excrétion ont été étudiés chez le rat. Environ 25 % de la dose administrée subit une *N*-déméthylation chez l'animal intact. Une autre fraction de la dose (40 %) est excrétée dans l'urine sous forme de conjugué des isomères *cis* et *trans* de la 10-hydroxynortriptyline.

Les études indiquent que le médicament se distribue abondamment, et que les organes où il se concentre le plus sont le foie et les poumons. Le fait qu'on ait retrouvé du chlorhydrate de nortriptyline dans le cerveau indique que ce composé traverse la barrière hémato-encéphalique. Le médicament est absorbé lentement, mais efficacement dans le tractus gastro-intestinal du rat.

## TOXICOLOGIE

La toxicité du chlorhydrate de nortriptyline s'est révélée comparable à celle des autres antidépresseurs tricycliques dans les études sur la toxicité chronique comme dans celles sur la toxicité aiguë. La  $DL_{50}$  orale, évaluée lors d'expériences de courte durée, s'est chiffrée à 327 mg/kg chez la souris et à 502 mg/kg chez le rat. La  $DL_{50}$  intraveineuse s'est quant à elle établie à 25,7 mg/kg chez la souris et à 22,2 mg/kg chez le rat.

Lors des études sur la toxicité chronique, des rats ont toléré des concentrations alimentaires de chlorhydrate de nortriptyline équivalentes à 150 mg/kg/jour pendant un an. Un certain retard de croissance a été observé, mais le médicament n'a produit aucune lésion viscérale. Des chiens recevant du chlorhydrate de nortriptyline par voie orale pendant 12 mois ont toléré des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour, mais l'administration orale de doses plus importantes (40 mg/kg/jour) a causé des signes de dépression et d'ataxie et, avec la poursuite du traitement, des décès ont été constatés à la fin du premier mois.

## RÉFÉRENCES

1. Bonaccorsi A, Franco R, Garattini S, et al. Plasma nortriptyline and cardiac responses in young and old rats. *Br J Pharmac* 1977; 60:21-27
2. Cairncross KD, McCulloch MW, Story DF, Trinker, F. Modification of synaptic transmission in the superior cervical ganglion by epinephrine, norepinephrine and nortriptyline. *Int J Neuropharmacol* 1967; 6:293-300
3. Hyttel J, Christensen A, Fjalland B. Neuropharmacological properties of amitriptyline, nortriptyline and their metabolites. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1980; 47:53-57
4. Meyers DB, Small RM, Anderson RC. Toxicology of nortriptyline hydrochloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1966; 9:152-159
5. Pollock BG, Everett G, Perel, JM. Comparative cardiotoxicity of nortriptyline and its isomeric 10-hydroxymetabolites. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6:1-10
6. AHFS Drug Information 1994. American Hospital Formulary Services. Bethesda MD USA 1994; 1383-1387; 1393-1394
7. CPS Twenty-ninth edition. Canadian Pharmaceutical Association. Ottawa, Canada. 1994; 128-129
8. USP Drug Information 1994 United States Pharmacopeial Convention Inc. Rockville MD, USA. 1994; 278-289
9. Étude de biodisponibilité comparative à deux traitements — Teva-Nortriptyline en capsules de 25 mg et Aventyl<sup>®</sup> en capsules pulvule de 25 mg — menée chez des volontaires de sexe masculin non fumeurs en bonne santé ayant reçu une dose unique des agents (Étude n° 1484-1). Données internes de Teva Canada Limitée.
10. Monographie d'Aventyl<sup>®</sup>, 17 septembre 2009, Eli Lilly Canada Inc., Toronto, Ontario.