

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-MAPROTILINE

(chlorhydrate de maprotiline)

Comprimés de 25 mg, 50 mg et 75 mg

USP

Antidépresseur

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 19 septembre 2011

Numéro de contrôle de la préparation : 149911

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rTEVA-MAPROTILINE

(chlorhydrate de maprotiline)

Comprimés de 25 mg, 50 mg et 75 mg

USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antidépresseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-MAPROTILINE (chlorhydrate de maprotiline) exerce une action antidépressive. En effet, la maprotiline inhibe fortement la norépinéphrine dans le cerveau et les tissus périphériques, encore que, fait remarquable, elle n'inhibe pas le recaptage de la sérotonine, et son activité alpha-bloquante est nettement moins prononcée que celle de l'amitriptyline. Sur le plan pharmacologique, la maprotiline possède une action antihistaminique puissante et une action anticholinergique plutôt faible. Exerçant un effet sédatif, la maprotiline calme également l'anxiété observée dans la dépression. On croit que l'effet antidépresseur de la maprotiline est dû à l'inhibition du recaptage présynaptique des catécholamines, phénomène qui se traduit par une augmentation de la concentration de ce médiateur dans la fente synaptique des neurones du cerveau. L'administration d'une dose unique de maprotiline produit divers effets sur l'ÉEG, à savoir une augmentation de la densité et de l'amplitude des ondes alpha ainsi qu'une réduction de leur fréquence. Cependant, comme les autres antidépresseurs tricycliques, la maprotiline abaisse le seuil convulsif. En outre, selon une étude non encore corroborée sur le sommeil, il semble que la maprotiline augmente le temps de sommeil REM initialement déjà plus faible chez les patients déprimés, tandis que l'imipramine le réduit.

Complètement absorbée après administration orale, la maprotiline se lie aux protéines sériques dans une proportion de 88 % chez l'être humain. Chez l'homme toujours, la demi-vie d'élimination de la maprotiline intacte est relativement longue, allant en fait de 27,4 à 57,6 heures. Chez la majorité des sujets ayant reçu des doses quotidiennes de maprotiline de 150 mg, les concentrations plasmatiques ont atteint l'état d'équilibre au cours de la deuxième semaine, s'établissant quelque part entre 100 et 400 ng/mL. Les concentrations plasmatiques atteignent la même valeur, peu importe si la dose quotidienne totale est administrée en une seule dose de 150 mg ou en deux ou trois fractions de 75 mg ou 50 mg respectivement.

La maprotiline est métabolisée par *N*-déméthylation, désamination, hydroxylation aliphatique et aromatique ainsi que par formation de dérivés aromatiques méthoxylés. Elle est excrétée principalement dans l'urine et à environ 30 % par voie biliaire. Dans l'urine, 90 % de la fraction excrétée est constituée de métabolites, dont 75 % sont sous forme de glucuronoconjugués.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de maprotiline à 10 mg — TEVA-MAPROTILINE et Ludiomil[®] — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative dans laquelle les sujets ont reçu tour à tour une dose unique de chacun des médicaments.

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)			
	TEVA-MAPROTILINE (5 x 10 mg)	Ludiomil [®] (5 x 10 mg)	Pourcentage de Ludiomil [®]
ASC _t (ng•h/mL)	589,9 661,0 (52)	614,0 678,5 (46)	97
ASC _i (ng•h/mL)	749,9 880,9 (66)	727,8 802,8 (46)	103
C _{max} (ng/mL)	11,9 12,1 (17)	12,0 12,3 (19)	99
t _{max} * (h)	10,3 (30)	11,5 (26)	—
t _{1/2} * (h)	52,9 (71)	43,3 (48)	—

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (écart type) seulement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de maprotiline à 75 mg — TEVA-MAPROTILINE et Ludiomil[®] — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative dans laquelle les sujets ont reçu tour à tour une dose unique de chacun des médicaments.

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)			
	TEVA-MAPROTILINE (1 x 75 mg)	Ludiomil [®] (1 x 75 mg)	Pourcentage de Ludiomil [®]
ASC _t (ng•h/mL)	843,0 1089 (74)	842,2 1085 (46)	100
ASC _i (ng•h/mL)	955,3 1221 (74)	952,4 1221 (73)	100
C _{max} (ng/mL)	16,58 17,60 (37)	15,89 16,78 (36)	104
t _{max} * (h)	33,7 (52)	35,3 (83)	—
t _{1/2} * (h)	44,3 (44)	45,2 (46)	—

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (écart type) seulement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-MAPROTILINE (chlorhydrate de maprotiline) est indiqué dans le traitement pharmacologique de la dépression endogène, y compris la phase dépressive de la maniaque-dépression (trouble bipolaire) et de la dépression psychotique (trouble unipolaire) ainsi que dans celui de la mélancolie d'involution. La maprotiline peut être utile chez certains patients choisis qui souffrent de névrose dépressive grave.

CONTRE-INDICATIONS

Étant donné qu'il abaisse le seuil convulsif, TEVA-MAPROTILINE (chlorhydrate de maprotiline) ne doit pas être utilisé chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs connus ou soupçonnés (voir MISES EN GARDE).

TEVA-MAPROTILINE est également contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au médicament, ainsi que chez ceux qui souffrent d'une lésion hépatique ou rénale grave ou qui ont des antécédents de dyscrasies sanguines graves. En outre, vu ses propriétés anticholinergiques, TEVA-MAPROTILINE ne doit pas être administré non plus aux patients atteints de glaucome à angle fermé. TEVA-MAPROTILINE est contre-indiqué également durant la phase de recouvrement aiguë faisant suite à un infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë.

TEVA-MAPROTILINE ne doit pas être administré en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, car pareille combinaison peut entraîner une réaction grave, marquée par de l'hyperthermie, des tremblements, des convulsions cloniques généralisées, le délire et une possibilité de décès. En cas de substitution, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption du traitement antérieur et le début du nouveau traitement.

TEVA-MAPROTILINE ne doit pas être employé en cas d'intoxication aiguë par l'alcool ou par des hypnotiques, des analgésiques ou des agents psychotropes. Si le patient est déjà sous TEVA-MAPROTILINE, le traitement doit alors être interrompu.

TEVA-MAPROTILINE n'est pas recommandé chez les enfants.

MISES EN GARDE

Arythmies, tachycardie sinusale et prolongation du temps de conduction ont été signalées avec l'administration d'antidépresseurs tricycliques et tétracycliques, en particulier lorsque les doses étaient élevées. Quelques cas de décès inopinés ont en outre été signalés chez des patients qui souffraient de troubles cardiovasculaires. Des cas d'infarctus du myocarde et d'AVC ont aussi été observés avec ces médicaments. Il faut donc se montrer extrêmement prudent lorsqu'on utilise TEVA-MAPROTILINE (maprotiline) chez des patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire, ainsi que chez les sujets présentant une labilité circulatoire et les personnes âgées. Le cas échéant, le patient doit être sous étroite surveillance quelle que soit la posologie employée, et le traitement doit être amorcé à doses faibles, que l'on augmentera progressivement

uniquement si le patient en a besoin et le tolère. En raison du risque de toxicité cardiovasculaire, TEVA-MAPROTILINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent d'hyperthyroïdie ou qui prennent des antithyroïdiens. La maprotiline peut accentuer les effets cardiovasculaires de la norépinéphrine et de l'épinéphrine. Comme il peut contrecarrer les effets de ces agents, TEVA-MAPROTILINE doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent de la guanéthidine ou d'autres antihypertenseurs similaires.

Même s'ils n'avaient pas d'antécédents connus, des cas de convulsions ont été signalés chez des patients ayant reçu des doses thérapeutiques de TEVA-MAPROTILINE. Toutefois, certains d'entre eux présentaient d'autres facteurs de confusion, comme la prise concomitante de médicaments connus pour abaisser le seuil convulsif. Il est possible de réduire le risque de convulsions en commençant le traitement à faibles doses. Compte tenu de la longue demi-vie de TEVA-MAPROTILINE (51 heures en moyenne), on recommande d'administrer le médicament à la dose initiale pendant deux semaines avant de commencer à augmenter graduellement la posologie, par paliers de faible amplitude (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le recours à l'électroconvulsivothérapie pendant un traitement par la maprotiline peut être risqué.

En raison de ses propriétés anticholinergiques, TEVA-MAPROTILINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui sont atteints d'hypertension intraoculaire ou qui ont des antécédents de rétention urinaire, en particulier s'ils souffrent également d'hypertrophie de la prostate. Par ailleurs, vu la possibilité d'effets additifs, l'administration concomitante de TEVA-MAPROTILINE et d'agents anticholinergiques ou sympathomimétiques requiert que le patient soit surveillé de près et que la dose soit ajustée en conséquence.

Des cas d'activation de la psychose ont parfois été signalés chez des schizophrènes ayant reçu des antidépresseurs tricycliques, aussi cette possibilité doit-elle être prise en considération lors d'un traitement par TEVA-MAPROTILINE. On sait également que des cas d'épisodes de manie ou d'hypomanie sont survenus chez des patients ayant reçu des antidépresseurs tricycliques pour le traitement de la phase dépressive d'un trouble cyclique. Il peut donc être nécessaire, si l'une ou l'autre de ces deux manifestations se produit, de réduire la dose de TEVA-MAPROTILINE, d'interrompre le traitement, ou encore d'administrer un antipsychotique.

Emploi durant la grossesse et l'allaitement

L'innocuité de TEVA-MAPROTILINE n'a pas été établie durant la grossesse ou l'allaitement. Cependant, comme la maprotiline se retrouve dans le lait maternel, cet agent ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer ou chez les mères qui allaitent, sauf si, de l'avis du médecin traitant, les avantages l'emportent sur les risques pour le fœtus ou l'enfant.

PRÉCAUTIONS

Le risque de suicide est inhérent à la maladie chez les personnes gravement déprimées et peut persister tant et aussi longtemps que le patient ne connaît pas de rémission importante. Ce dernier doit donc être surveillé de près durant toutes les phases du traitement par TEVA-MAPROTILINE (chlorhydrate de maprotiline), le médecin ne prescrivant du reste que la plus petite quantité de médicament nécessaire au bon traitement des symptômes. Les patients sous TEVA-

MAPROTILINE peuvent réagir de manière exagérée à l'alcool ou aux autres agents qui dépriment le SNC, aussi doivent-ils être avertis non seulement de cette possibilité, mais également du risque que comporte la conduite automobile ou la manipulation de machinerie lourde, de même que l'exécution de toute autre tâche qui fait appel à la vigilance mentale et à la coordination physique.

La fonction cardiaque des patients sous maprotiline doit être surveillée et des ÉCG doivent être effectués en cas de traitement prolongé à fortes doses, en particulier chez ceux qui souffrent de cardiopathie et chez les personnes âgées. La pression sanguine doit en outre être mesurée régulièrement chez les patients sujets à l'hypotension orthostatique. Épreuves de la fonction hépatique et numération globulaire périodiques sont également recommandées pendant un traitement au long cours.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent donner lieu à un iléus paralytique, en particulier chez les personnes âgées et les patients hospitalisés. Or étant donné que la maprotiline possède des propriétés anticholinergiques semblables à celles de ces agents, des mesures appropriées doivent être prises en cas de constipation.

Étant donné qu'on en connaît peu sur l'interaction entre la maprotiline et les anesthésiques, l'administration de TEVA-MAPROTILINE doit être interrompue aussi longtemps que possible avant une chirurgie non urgente.

TEVA-MAPROTILINE doit être conservé hors de la portée des enfants et doit être remis, si possible, dans un contenant à ouverture protégée-enfant.

Interactions médicamenteuses

Les patients sous maprotiline doivent être avertis que leur réaction à l'alcool, aux barbituriques et aux autres déprimeurs du SNC peut être exagérée pendant le traitement.

La maprotiline peut réduire ou abolir les effets antihypertenseurs des bloqueurs adrénergiques tels que la guanéthidine, la bethanidine, la réserpine, la clonidine et l' α -méthyldopa. Par conséquent, les patients qui ont également besoin d'un traitement contre l'hypertension devraient recevoir un antihypertenseur appartenant à une autre classe (p. ex. un diurétique, un vasodilatateur ou un bêtabloquant qui ne subit pas de biotransformation importante).

Le risque de dépression centrale et d'effets sédatifs avec la clonidine et l' α -méthyldopa — phénomènes qui peuvent aggraver l'état dépressif du malade — interdit leur emploi simultané avec les antidépresseurs tricycliques, même en l'absence d'effets négatifs sur le système vasculaire.

Les concentrations plasmatiques de maprotiline peuvent augmenter lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec un bêtabloquant qui, comme le propranolol, est sujet à un métabolisme important. Le cas échéant donc, on surveillera les concentrations plasmatiques de maprotiline et on ajustera la dose du médicament en conséquence.

La maprotiline peut potentialiser les effets cardiovasculaires des sympathomimétiques à action directe ou indirecte tels que la norépinéphrine, l'épinéphrine et le méthylphénidate. Elle peut également accentuer les effets des anticholinergiques (atropine, bipéridène) et de la lévodopa. Par conséquent, en raison de la possibilité d'effets additifs, l'administration concomitante de maprotiline et d'agents anticholinergiques ou sympathomimétiques nécessite une surveillance étroite ainsi qu'un ajustement posologique minutieux.

Les médicaments qui induisent les enzymes microsomiales hépatiques — comme les barbituriques, la phénytoïne, les contraceptifs oraux et la carbamazépine — peuvent accélérer le métabolisme de la maprotiline et donc entraîner une diminution de son efficacité comme antidépresseur. Si besoin est, ajuster la posologie en conséquence.

L'administration concomitante de maprotiline et de phénytoïne peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de phénytoïne et donc donner lieu à une manifestation des effets secondaires de la phénytoïne, auquel cas un ajustement de la posologie de la phénytoïne peut s'avérer nécessaire.

L'administration concomitante de maprotiline et de tranquillisants majeurs peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de maprotiline, une réduction du seuil convulsif ainsi que des convulsions.

La combinaison de maprotiline et de benzodiazépines peut augmenter la sédation.

Bien que cela n'ait pas été signalé avec la maprotiline, une inhibition du métabolisme de plusieurs antidépresseurs a été observée avec la cimétidine, avec pour résultat une augmentation de la concentration plasmatique de ces derniers ainsi que de leurs effets indésirables (sécheresse buccale, perturbation de la vue). Par conséquent, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de la maprotiline à la baisse en cas d'administration concomitante de cimétidine, tant au début du traitement par la cimétidine que lors de son interruption.

En raison du risque d'interaction sérieuse, la maprotiline ne doit pas être administrée pendant au moins 14 jours après l'interruption d'un traitement par IMAO (voir CONTRE-INDICATIONS). La même précaution est de rigueur dans le cas où l'on doit administrer un IMAO après un traitement par la maprotiline.

Étant donné qu'on en connaît peu sur l'interaction entre la maprotiline et les anesthésiques, l'administration de maprotiline doit être interrompue aussi longtemps que possible avant une chirurgie non urgente.

L'administration concomitante de sulfate de magnésium par voie parentérale et de maprotiline peut produire une accentuation marquée des effets dépressifs sur le SNC.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions secondaires les plus signalées sont dues aux effets anticholinergiques de la maprotiline, qui concernent surtout le système nerveux autonome, par exemple la xérostomie, la

sédation diurne, les vertiges, la vue brouillée, la constipation, les céphalées et la nervosité. En cas d'effets secondaires sérieux, comme les réactions de nature neurologique ou psychiatrique, l'administration de TEVA-MAPROTILINE doit être interrompue.

Les effets indésirables suivants ont été signalés soit avec la maprotiline, soit avec des antidépresseurs tricycliques semblables.

Neurologie : Engourdissement, picotements, paresthésie des membres ; incoordination, ataxie, tremblements, neuropathie périphérique, symptômes extrapyramidaux ; myoclonie, convulsions (voir Toxicité chronique — Chien), modifications de l'ÉEG, acouphène.

Comportement : États confusionnels (en particulier chez les personnes âgées) avec hallucinations, désorientation, délire ; anxiété, agitation, insomnie et cauchemars ; hypomanie, manie, exacerbation de la psychose, diminution de la mémoire, sentiment d'irréel, faiblesse et fatigue, somnolence, étourdissements, pollakiurie.

Système nerveux autonome : Xérostomie, associée dans de rares cas à une adénite sublinguale ; vue brouillée, mydriase, troubles de l'accommodation ; constipation ; iléus paralytique ; rétention urinaire, retard de la miction, dilatation des voies urinaires, transpiration, bouffées vasomotrices.

Appareil cardiovasculaire : Hypotension, hypertension, tachycardie, palpitations, arythmie, bloc cardiaque, syncope, flutter auriculaire, modifications réversibles de l'onde T, prolongation de l'intervalle QT et tachycardie ventriculaire atypique ont été signalés avec l'emploi de la maprotiline. Les effets suivants ont été signalés avec les antidépresseurs tricycliques : effet *pseudo-quinidine* et autres modifications réversibles de l'ÉCG telles qu'aplatissement ou inversion de l'onde T, bloc de branche, dépression du segment ST, prolongation du temps de conduction et asystole, arythmies, bloc cardiaque, fibrillation, infarctus du myocarde, AVC et mort inopinée chez des patients ayant des troubles cardiovasculaires.

Voies respiratoires : Cas isolés d'alvéolite allergique avec ou sans éosinophilie.

Hématologie : Possibilité de réponse idiosyncrasique se manifestant par une dépression médullaire comprenant l'agranulocytose, l'éosinophilie, le purpura et la thrombocytopenie. Numération et formule leucocytaires doivent être effectuées chez tout patient présentant de la fièvre ou souffrant de maux de gorge durant le traitement ; interrompre l'administration de la maprotiline en cas de signe de diminution pathologique des neutrophiles.

Appareil digestif : Nausées ou vomissements, anorexie, malaises épigastriques, diarrhée ; sensation de goût amer, stomatite, crampes abdominales, glossophytie, dysphagie, hypersalivation, altération de la fonction hépatique.

Système endocrinien : Gynécomastie chez les hommes, augmentation mammaire et galactorrhée chez les femmes, augmentation ou diminution de la libido, impuissance, œdème testiculaire, augmentation ou diminution de la glycémie, gain ou perte de poids.

Réactions allergiques ou toxiques : Éruptions cutanées, pétéchies, urticaire, démangeaisons, photosensibilité (éviter l'exposition prolongée au soleil) ; œdème (du visage et de la langue ou généralisé), fièvre médicamenteuse, ictère par obstruction, congestion nasale.

Autres effets : occasionnels ou fréquents : Sudation ; rares : altération de la fonction hépatique, hausse des transaminases sériques ; cas isolés d'hépatite avec ou sans ictère, de bouffées vasomotrices, de pollakiurie, de congestion nasale et d'alopecie.

Une augmentation de la fréquence de caries dentaires ayant été signalée chez certains patients sous traitement antidépresseur prolongé, on recommande que les patients qui reçoivent de la maprotiline pendant une longue période se fassent examiner les dents régulièrement.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : L'intensité de la réponse au surdosage toxique de maprotiline est variable. Chez l'enfant, toute ingestion accidentelle doit être considérée comme sérieuse et potentiellement mortelle, quelle que soit la quantité en cause.

D'après l'expérience que l'on possède à ce jour, le surdosage de maprotiline produit en général les mêmes effets toxiques que les antidépresseurs tricycliques. Les premiers symptômes d'intoxication, qui surviennent 1 à 2 heures après l'ingestion, comprennent les manifestations suivantes : agitation motrice, secousses et rigidité musculaires, tremblements, ataxie, convulsions, hyperthermie, vertiges, mydriase, vomissements, cyanose, hypotension, choc, tachycardie, arythmie et perturbation de l'état de conscience allant jusqu'au coma profond. La surréflectivité initiale fait ensuite place à une subréflectivité.

Un cas d'intoxication aiguë a été signalé, faisant état d'une femme de 58 ans s'étant complètement remise de l'ingestion de 5 g de maprotiline. D'autres cas de rétablissement clinique ont été rapportés, dans lesquels les doses de maprotiline ingérées allaient de 1,6 à 2,0 g. Une jeune femme de 22 ans est cependant décédée des suites d'un arrêt cardiaque 5 jours après avoir ingéré 3,0 g du médicament. Des décès ont également été signalés par suite d'intoxication mixte (antidépresseurs tricycliques plus sédatifs ou hypnotiques) chez des sujets ayant ingéré des doses de maprotiline allant de 2,0 à 10,0 g.

Traitement : Il n'existe pas d'antidote spécifique de la maprotiline, aussi la prise en charge consiste-t-elle essentiellement en un traitement de soutien symptomatique. Les arythmies cardiaques et l'atteinte du SNC constituent la plus grande menace et peuvent survenir soudainement, même lorsque les symptômes initiaux semblent légers. Par conséquent, les patients susceptibles d'avoir ingéré une dose excessive de maprotiline doivent être hospitalisés et gardés sous étroite surveillance, en particulier dans le cas des enfants.

Le contenu stomacal doit être évacué le plus rapidement possible, par lavage gastrique ou, si le patient est alerte, par induction du vomissement. Il peut être utile de laisser le tube gastrique en place afin d'irriguer l'estomac (avec une solution électrolytiquement équilibrée) et d'en aspirer le contenu en continu, car cette mesure peut permettre d'éliminer plus rapidement le médicament de l'organisme. Si le patient n'est pas alerte, insérer une sonde à ballonnet endotrachéale avant de

procéder au lavage gastrique. Ne pas provoquer le vomissement. Étant donné que les effets anticholinergiques du médicament peuvent retarder la vidange gastrique, ces mesures peuvent être appliquées jusqu'à 12 heures, voire plus, après le surdosage. L'administration de charbon activé peut aider à réduire l'absorption de la maprotiline, mais la dialyse risque peu d'être utile, la maprotiline étant hautement liée aux protéines.

Le traitement doit viser à maintenir les fonctions vitales de la victime. Si le patient est comateux, on doit veiller à ce que ses voies respiratoires demeurent perméables et le placer sous ventilation assistée au besoin, mais on ne doit pas lui administrer de stimulants respiratoires. Des mesures externes, telles que l'application de sacs cryogéniques ou l'utilisation d'éponges froides, doivent être employées pour maîtriser l'hyperthermie. L'acidose peut être traitée par l'administration prudente de bicarbonate de sodium. Il faut veiller à ce que la fonction rénale demeure adéquate.

Afin de réduire la tendance aux convulsions, le patient doit être soumis le moins possible à des stimulations externes. En cas de convulsions, administrer des anticonvulsivants à la victime, du diazépam IV de préférence. Les barbituriques peuvent intensifier la dépression respiratoire, en particulier chez les enfants, et aggraver l'hypotension et le coma. Le paraldéhyde, moins susceptible de provoquer une dépression respiratoire, peut être utilisé chez certains enfants pour contrecarrer l'hypertonie musculaire et les convulsions. Si le patient ne répond pas rapidement aux anticonvulsivants, commencer la ventilation artificielle. Il est essentiel de maîtriser rapidement les convulsions, car elles aggravent l'hypoxie et l'acidose et peuvent précipiter une arythmie ou un arrêt cardiaques.

Tous les patients victimes de surdosage devraient être placés sous surveillance électrocardiographique dans une unité de soins intensifs — en particulier en cas d'anomalies de l'ÉCG — et y demeurer jusqu'à plusieurs jours après le retour du rythme cardiaque à la normale. En effet, certains comptes rendus font état de décès inopinés attribués à une arythmie cardiaque chez des patients qui semblaient s'être remis depuis plusieurs jours d'un surdosage d'antidépresseurs tricycliques. Il peut être utile, le cas échéant, de corriger l'hypoxie et l'acidose. Compte tenu de leurs effets sur la conduction cardiaque, les digitaliques doivent être utilisés avec précaution. Il faut se montrer particulièrement prudent lorsqu'on emploie ces agents pour digitaliser rapidement un patient en raison d'insuffisance cardiaque.

Le choc doit être traité par des mesures de soutien, telles, au besoin, que l'administration de liquides intraveineux, d'oxygène et de corticostéroïdes. L'hypotension répond généralement à l'élévation du pied du lit. L'administration d'agents vasopresseurs (**mais non d'épinéphrine**) doit, si elle est indiquée, se faire avec prudence. En cas de réduction de la fonction myocardique, envisager l'administration de dopamine ou de dobutamine par goutte-à-goutte IV.

L'administration lente de salicylate de physostigmine par voie intraveineuse permet, a-t-on signalé, de contrecarrer les effets anticholinergiques que le surdosage d'antidépresseurs tricycliques provoque sur le cœur et le SNC, mais en raison de sa courte durée d'action et du risque d'effets secondaires sérieux, cet agent ne doit pas être employé systématiquement. La dose ayant été recommandée chez l'adulte est de 1 à 2 mg, administrés par injection intraveineuse très lente. Chez les enfants, la dose initiale ne doit pas dépasser 0,5 mg et la posologie doit être ajustée en fonction de l'âge et de la réponse de ce dernier. Comme la physostigmine possède une courte durée d'action, il peut être nécessaire de répéter l'administration aux 30 à 60 minutes.

Des décès dus à un surdosage délibéré ou accidentel d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques sont déjà survenus. Étant donné que les personnes qui sont déprimées ont une forte propension au suicide, il est possible que le patient attente à sa vie par un autre moyen pendant la phase de rétablissement. La possibilité d'ingestion concomitante de plusieurs médicaments doit également être considérée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie de TEVA-MAPROTILINE (chlorhydrate de maprotiline) doit être individualisée en fonction des besoins de chaque patient. Le traitement doit être amorcé avec la plus petite dose recommandée, que l'on augmentera ensuite graduellement tout en surveillant de près la réponse clinique ainsi que tout signe d'intolérance. Il faut garder à l'esprit que l'amorce du traitement et la réponse thérapeutique sont généralement séparées par un délai qui s'étend de plusieurs jours à quelques semaines. Normalement, l'augmentation de la dose ne raccourcit pas cette période de latence et peut accroître la fréquence des effets secondaires.

Dose initiale

Adultes

La posologie initiale recommandée est de 75 mg par jour en deux ou trois doses fractionnées. Étant donné la longue demi-vie de TEVA-MAPROTILINE, cette posologie doit généralement être maintenue pendant deux semaines, après quoi la dose peut augmenter, graduellement, par paliers de 25 mg, que l'on ajoutera de préférence à la dose de fin d'après-midi ou du soir, selon les besoins et la tolérance du patient. La dose maximale recommandée chez les patients ambulatoires est de 150 mg par jour, encore qu'il peut être nécessaire chez certains patients d'administrer jusqu'à 200 mg. Il peut en outre être indiqué, chez certains patients hospitalisés très déprimés, d'utiliser une dose initiale plus élevée, soit de 100 mg par jour en deux ou trois doses fractionnées. La dose optimale habituelle chez ces patients est de 150 mg par jour, mais certains d'entre eux peuvent avoir besoin de prendre jusqu'à 225 mg, également en doses fractionnées. Avant d'administrer de telles doses élevées cependant, il est essentiel d'exclure tous antécédents de troubles convulsifs.

Personnes âgées et patients affaiblis

En général, on recommande d'utiliser de plus faibles doses chez ces patients. On suggère de commencer par une dose initiale de 10 mg trois fois par jour, puis, très graduellement (c.-à-d. par paliers de faible amplitude), de porter la posologie en doses fractionnées jusqu'à 75 mg par jour, selon la réponse et la tolérance du patient. D'habitude, l'administration d'une dose d'entretien de 50 à 75 mg par jour donne des résultats satisfaisants. La pression sanguine et la fréquence cardiaque doivent être vérifiées fréquemment, en particulier chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est instable.

Dose d'entretien

Tout en faisant preuve d'efficacité, la dose utilisée pour le traitement d'entretien doit être aussi faible que possible. Afin de réduire le risque de rechute après que l'état clinique a commencé à

s'améliorer, la pharmacothérapie doit être poursuivie pendant toute la durée prévue de l'épisode dépressif.

Une fois la dose d'entretien établie (conformément aux indications ci-dessus), TEVA-MAPROTILINE peut être administré en une seule dose au coucher, à condition que le patient tolère ce schéma thérapeutique. Toutefois, si la dose quotidienne totale est supérieure à 150 mg, le médicament doit être administré en plusieurs prises.

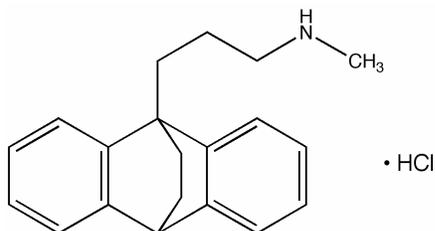
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination courante : Chlorhydrate de maprotiline

Dénomination systématique : Chlorhydrate de *N*-méthyl-9,10-éthanoanthracène-9
(10*H*)propylamine

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$; 313,87

Description : Composé entièrement soluble dans le méthanol et le chloroforme, légèrement dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'isooctane.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement. Ranger les doses unitaires à l'abri de l'humidité, entre 15 °C et 25 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

TEVA-MAPROTILINE (chlorhydrate de maprotiline) est offert dans les présentations suivantes :

25 mg : Comprimés pelliculés, biconvexes, ronds, à bords légèrement biseautés, orange à l'extérieur et blancs à l'intérieur, unis d'un côté et portant l'inscription N sur 25 de l'autre.

50 mg : Comprimés pelliculés, biconvexes, ronds, à bords légèrement biseautés, orange à l'extérieur et blancs à l'intérieur, unis d'un côté et portant l'inscription N sur 50 de l'autre.

75 mg : Comprimés pelliculés, ronds à rainure unique, légèrement biconvexes, orange à l'extérieur et blancs à l'intérieur, unis d'un côté et portant l'inscription N sur 75 de l'autre.

Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en boîtes de 100 doses unitaires.

PHARMACOLOGIE

Les études menées chez l'animal ont montré que la maprotiline et les antidépresseurs tricycliques ont plusieurs propriétés pharmacologiques en commun. La maprotiline possède une action protectrice dose-dépendante contre la catalepsie et le ptosis induits par la réserpine chez le rat. Chez le rat traité par la tétrabénazine, la maprotiline et l'imipramine sont aussi puissantes l'une que l'autre pour contrer l'immobilité cataleptique. Les effets anticholinergiques périphériques de la maprotiline sont grosso modo semblables à ceux de l'imipramine, mais il n'a pas été possible, jusqu'à présent, de montrer que la maprotiline exerce des effets anticholinergiques centraux.

La maprotiline n'a qu'un léger effet sur la pression sanguine, la fréquence cardiaque et l'ÉCG chez le chien non anesthésié. Elle n'exerce aucun effet antihypertenseur chez le rat souffrant d'hypertension rénale induite. La maprotiline s'est avérée accentuer l'action de la norépinéphrine dans des organes isolés pertinents et, dans d'autres études menées chez l'animal, elle a montré posséder une affinité pour le système nerveux, en particulier pour l'hippocampe. De fortes concentrations ont également été observées chez la souris, dans les poumons en l'occurrence, ainsi que dans les surrénales, la thyroïde, la bile et les reins.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	Voie d'administration	Nombre d'animaux	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	i.v.	75	32
	M	s.-c.	56	290
	M	po	48	660
Rat	M	i.v.	50	52
	M	s.-c.	24	225
	M	po	24	760
Lapin	M	i.v.	7	DL ₉₀₋₁₀₀ 20
	F	po	2	1000

L'administration d'une dose sublétales unique a produit des symptômes non caractéristiques, excitation et paralysie principalement.

Toxicité chronique

Chez le rat

Trois groupes de rats ont reçu des doses orales quotidiennes de 10, 30 ou 60 mg/kg de maprotiline pendant 78 semaines. Aucun décès n'a été observé dans le groupe ayant reçu la dose la plus faible. Dans les groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, 19 et 36 animaux sur 60 sont décédés respectivement. Les décès n'ont pas tous été attribués à la même cause, mais il

semble que chaque fois, les animaux aient en général été moins résistants aux infections. Une augmentation de dépôts lipidiques a été observée dans le foie des rats ayant reçu 30 ou 60 mg/kg, mais après un sevrage de 4 semaines, aucun des rats sacrifiés n'a présenté de telle infiltration. Des résultats semblables ont également été observés chez plusieurs des animaux témoins. Une augmentation de la fréquence d'absence de corps jaunes a été observée dans les ovaires des rates ayant reçu les doses de 10 et de 30 mg.

Chez le chien

Pendant un an, quatre groupes de chiens ont reçu des doses orales de maprotiline de 1, 10, 20 ou 30 mg/kg une fois par jour, six jours par semaine. Le groupe sous posologie la plus élevée n'a toutefois reçu le médicament que pendant 21 semaines, car 10 des 14 chiens sont décédés au cours des 20 premières semaines. Les quatre survivants ont alors été observés pendant 9 semaines avant d'être sacrifiés. Des épisodes de convulsions ont été observés chez tous les chiens ayant reçu 30 mg/kg/jour durant les 21 semaines de la période d'administration. Vomissements, tranquillité anormale, agressivité et perturbation du comportement ont également été observés le premier jour. Des épisodes de convulsions ont été observés chez 6 des 14 chiens ayant reçu la dose de 20 mg/kg/jour, parmi lesquels 3 sont décédés après l'épisode convulsif. Les autres signes cliniques étaient semblables à ceux observés dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Des effets indésirables sur le gain pondéral ainsi que sur la consommation de nourriture et d'eau ont été notés dans le groupe recevant la plus élevée des trois doses, mais non dans les deux autres. Une hausse de la valeur des paramètres érythrocytaires (hématocrite, hémoglobine et numération globulaire) a été observée chez les chiens du groupe sous 30 mg/kg/jour. Aucune anomalie macroscopique, microscopique ou ophtalmoscopique n'a été décelée chez les animaux testés.

Reproduction et tératologie

Les études sur la reproduction menées chez le rat et la souris ainsi que chez le lapin n'ont pas révélé de signe de tératogénicité ou d'embryotoxicité aux doses de 1, 10 et 30 mg/kg/jour chez les deux premières espèces ou aux doses de 1, 3 et 6 mg/kg/jour chez la troisième. Les rates et les souris ont reçu le médicament du 6^e au 15^e jour de la grossesse, et les lapines, du 6^e au 18^e. Aucun signe d'intolérance n'a été observé chez les rates et les souris, même dans le cas de la posologie la plus élevée, non plus que chez les lapines ayant reçu la dose de 1 ou de 3 mg/kg/jour. La maprotiline a cependant eu des effets toxiques marqués chez les lapines gravides ayant reçu des doses quotidiennes de 6 mg/kg au cours du dernier trimestre. Elle a été bien tolérée par les mères et aucun effet indésirable important n'a été observé ni chez elles, ni chez leur petits.

Pouvoir carcinogène

Des néoplasmes cutanés (probablement mammaires) ont été notés chez respectivement 5 femelles sur 23, 7 sur 23, 7 sur 16 et 1 sur 10 ayant reçu 0, 10, 30 et 60 mg/kg/jour dans le cadre d'une étude de 78 semaines menées chez le rat Charles River CD, des tumeurs mammaires histologiquement classifiables (adénomes ou carcinomes) ayant par ailleurs été observées lors de l'autopsie chez respectivement 3 femelles sur 20, 1 sur 2, 3 sur 10 et 4 sur 30 de ces groupes. Des cas d'hyperplasie mammaire ont également été observés chez un mâle et chez quatre femelles témoins ainsi que chez deux mâles ayant reçu 30 mg/kg et chez cinq femelles ayant reçu 60 mg/kg.

Pouvoir mutagène

Aucune activité mutagène n'a été observée lors d'une étude sur la létalité dominante menée chez la souris.

RÉFÉRENCES

1. Baltzer VI Delini-Stula A, Bein HJ. Ricerche farmacologiche sulla maprotilina nuova sostanza ad azione antidepressiva. Boll Chim Farm 1973; 11 2:601-19.
2. Benesova O, Kasalicky B, Metysova J. Some pharmacological effects of tetracyclic thymoleptic maprotiline in comparison with tricyclic antidepressants. Activ New Superior 1973; 15:110.
3. Brunner H, Hedwell PR, Meier M, Bein HJ. Cardiovascular effects of preparation CIBA-34, 276-Ba and imipramine. Agents Actions 1971; 2:69-82.
4. Colpart E, Manoury B, Daumal MI Boutillier C. Troubles de la conduction cardiaque lors d'une intoxication aiguë à la maprotiline. Ann Fr Anesth Reanim 1986; 5:623-4.
5. Delini-Stula A. The pharmacology of Ludiomil. In Kielholz Depressive Illness Diagnosis, Assessment, Treatment 1972; pp. 113-24.
6. Forrest WA. Maprotiline (Ludiomila[®]) in depression: A report of a monitored release study of 10,000 patients in general practice. J Int Med Res 1977; 5:42-7.
7. Hess R, Diener RM, Fritz H, et al. Tossicità ad effetti sulla riproduzione nell'animale del nuovo farmaco antidepressivo maprotilina (Ludiomila[®]). Boll Chim Farm 1973; 112:782-91.
8. Jovanovic UJ, Brocker E, Durrigl V, et al. The effect of maprotiline (Ludiomil) on the waking state and on sleep patterns in normal subjects and in patients suffering from depression. In Kielholz Depressive Illness Diagnosis, Assessment, Treatment 1972; pp. 180-94.
9. Jukes AM. Maprotiline (Ludiomila[®]): Side-effects and overdose. J Int. Med Res 1975; 3(Suppl.2):126-31. Kessell A. A controlled study of tetracyclic antidepressant-maprotiline (Ludiomil). Med J Aust 1975; 1:773-6.

11. Logue JN, Sachais BA, Feighner JP. Comparisons of maprotiline with imipramine in severe depression: a multicenter controlled trial. *J Clin Pharmacol* 1979; 19:64-74.
12. Maitre L, Staehelin MI, Bein HJ. Blockade of noradrenaline uptake by 34276-Ba, a new antidepressant drug. *Biochem Pharmacol* 1971; 20:21 69-86.
13. Maitre L, Waldmeier PC, Greengrass PM, et al. Maprotiline - Its position as an antidepressant in the light of recent neuropharmacological and neurobiochemical findings. *J Int Med Res* 1975; (SUPPL. 2):2-15.
14. Molnar G. Seizures associated with high maprotiline serum concentrations. *Can J Psychiatry* 1983; 28:555-6.
15. Murphy JE, Forrest WA. A comparison between maprotiline (Ludiomil) and amitriptyline in the treatment of depressive reaction in general practice. *J Int Med Res* 1975; 3:108-13.
16. Riess W, Dubey L, Funfgeld EW, et al. The pharmacokinetic properties of maprotiline (Ludiomil) in man. *J Int Med Res* 1975; 3(Suppl. 2):16-41.
17. Riess W, Rajagopalan TG, Keberle H. The metabolism and pharmacokinetics of Ludiomil (maprotiline). In Kicliholz *Depressive Illness Diagnosis, Assessment, Treatment* 1972; pp. 140-60.
18. Singh AN, Saxena B, Gent MI, Nelson HL. Maprotiline (Ludiomil, CIBA 34, 276-BA) and imipramine in depressed outpatients: a double-blind clinical study. *Curr Ther Res* 1976; 19:451-62.
19. Vaisanen E, Naarala MI, Kontiarnen H, et al. Maprotiline and doxepin in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 57:193-201.

20. United States Food and Drug Administration Summary Basis for Approval Documents for Ludiomil (maprotiline), NDA 17-543 (including Medical Officer's Review).
21. AHFS Drug Information 1990. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda, MD, U.S.A. 1990; pp.1155-60.
22. AHFS Drug Information 1990. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda, MD, U.S.A. 1990; pp. 1175-6.
23. USP DI, 10th Edition 1990. United States Pharmacopeial Convention Inc. 1990; 1774-7.
24. Daneel AB, Leigh W. Side-effects of maprotiline. S Afr Med J 1974; 48:2009.
25. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS, Maprotiline: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in mental depressive states. Drugs 1977; 13:321-52.
26. Étude à deux traitements sur la biodisponibilité des comprimés de 10 mg de chlorhydrate de maprotiline chez des volontaires sains de sexe masculin ayant reçu une dose unique. Étude n° 1141. Janvier 1992.
27. Étude sur la biodisponibilité relative des comprimés de maprotiline (1 x 75 mg) chez des sujets à jeun. Étude P92-389. Mai 1993.