

Monographie de produit

Pr OLEPTRO™

Caplets de 150 à 300 mg de chlorhydrate de trazodone

à libération prolongée

Antidépresseur

Angelini Pharma Inc.
8322 Helgerman Court
Gaithersburg, MD 20877
USA

Date de préparation :
07 octobre 2014

Numéro de contrôle : 177639

Cette monographie est la propriété exclusive d'Angelini Pharma Inc.
Elle ne doit être copiée ni en totalité ni en partie sans l'autorisation écrite d'Angelini Pharma Inc.

OLEPTRO est une marque déposée d'Angelini Pharma Inc.
© 2013 Angelini Pharma Inc.

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
INFORMATION SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	18
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
STOCKAGE ET STABILITÉ.....	25
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	27
INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DETAILLEE	30
TOXICOLOGIE.....	34
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : INFORMATION À DESTINATION DES CONSOMMATEURS.....	37

OLEPTRO™

Caplets de 150 à 300 mg de chlorhydrate de trazodone

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

INFORMATION SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / dosage	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Caplets à libération prolongée/ 150 mg, 300 mg	phosphate de diamidon hydroxypropylique (ContramidMD), hypromellose, stéarylfumarate de sodium, dioxyde de silice colloïdale, oxyde de fer jaune (numéro CI 77492), oxyde de fer rouge (numéro CI 77491), talc, polyéthylène glycol 3350, polyalcool de vinyle, dioxyde de titane (numéro CI 77891), oxyde de fer noir (numéro CI 77499), gomme laque, éthanol, alcool isopropylique, alcool butylique normal, propylène glycol et hydroxyde d'ammonium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

OLEPTRO™ (chlorhydrate de trazodone) est indiqué dans le traitement symptomatique des troubles dépressifs majeurs (TDM).

L'efficacité à court terme d'OLEPTRO™ a été prouvée, pour une période pouvant aller jusqu'à 8 semaines, lors d'une étude contrôlée contre placebo avec des patients atteints de TDM (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Personnes âgées (> 65 ans) :

OLEPTRO™ doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Populations particulières, et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. OLEPTRO™ est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : APPARITION POSSIBLE DE MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION**).

Utilisation à long terme d'OLEPTRO™

L'efficacité d'OLEPTRO™ lors d'une utilisation prolongée (c.-à-d., plus de 8 semaines) n'a pas été démontrée dans le cadre d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser OLEPTRO™ pendant des périodes prolongées doit périodiquement réévaluer l'utilité du médicament à long terme pour chaque patient (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

OLEPTRO™ (chlorhydrate de trazodone) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses composants (voir **FORMES POSOLOGIQUES : COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

APPARITION POSSIBLE DE MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION.

Enfants et adolescents : Données d'études cliniques contrôlées contre placebo

- Des analyses récentes de bases de données sur l'innocuité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs récents, issues d'études cliniques contrôlés contre placebo semblent indiquer que l'emploi de ces médicaments chez les patients âgés de moins de 18 ans pourrait provoquer des modifications comportementales et émotionnelles, notamment un risque accru, par rapport au placebo, de pensées et de comportements suicidaires.
- Les faibles dénominateurs des bases de données cliniques ainsi que la variabilité des taux enregistrés dans les groupes placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur le profil d'innocuité relative des médicaments appartenant à cette classe.

Adulte et Enfants: Données complémentaires

- Des cas d'effets indésirables graves de type agitation conjugués à des cas d'automutilation ou d'agression envers autrui, chez l'enfant comme chez l'adulte, ont été observés dans le cadre d'études cliniques et de la pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres antidépresseurs récents. Ces effets indésirables de type agitation comprennent l'akathisie/agitation psychomotrice, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agression et la dépersonnalisation. Dans certains cas, les effets secondaires sont apparus plusieurs semaines après le début du traitement.

Un suivi clinique étroit, afin de déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indice de comportement suicidaire potentiel, est conseillé pour les patients de tout âge. Ceci comprend la surveillance des patients pour déceler toute modification émotionnelle de type agitation ou toute modification comportementale.

Symptômes de sevrage

Les patients prenant OLEPTRO™ NE doivent PAS interrompre brutalement le traitement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage. Quand le médecin décide d'arrêter un ISRS ou un autre antidépresseur récent, il lui est recommandé de réduire la dose graduellement plutôt

que d'interrompre brusquement la prise du médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Dépendance/Tolérance, et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : arrêt du traitement**).

Généralités

Allongement de l'intervalle QT et risque d'arythmie et de mort subite

Il est déconseillé d'utiliser OLEPTRO™ durant la première phase de récupération après un infarctus du myocarde. OLEPTRO™ doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré à des patients atteints d'une maladie cardiaque et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Allongement de l'intervalle QT : OLEPTRO™ est associé à l'allongement de l'intervalle QT/QTc (voir **EFFETS INDÉSIRABLES : Électrocardiographie, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Bien qu'aucune torsade de pointes n'ait été observée avec l'utilisation d'OLEPTRO™ à des doses recommandées, lors d'études précédant la mise sur le marché, les données sont trop limitées pour exclure que le risque puisse être accru. Des épisodes de torsade de pointes, des tachycardies ventriculaires, et des cas des morts subites ont été observés avec la prise de trazodone sous la forme à libération immédiate après sa mise sur le marché.

La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. Généralement, le risque de torsade de pointes augmente avec l'amplitude de l'allongement de l'intervalle QT/QTc causé par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou ressentie par le patient sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncopes, ou de crises d'épilepsies. Si elle est prolongée, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il faut accorder une attention particulière lorsqu'OLEPTRO™ est administré à des patients chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes durant un traitement par un médicament allongeant l'intervalle QT/QTc.

Les facteurs de risque de torsade de pointes pour la population en général comprennent, sans s'y limiter, les cas suivants : sexe féminin; âge de 65 ans ou plus; allongement de l'intervalle QT/QTc de référence; présence de variantes génétiques affectant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, et en particulier un syndrome congénital du QT long; antécédents familiaux de mort subite par arrêt cardiaque à un âge <50 ans; maladies cardiaques (p. ex., ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie du ventricule gauche, cardiomyopathie, troubles de la conduction cardiaque); antécédents d'arythmies (et en particulier: arythmies ventriculaires, fibrillations auriculaires, ou conversion récente de fibrillation auriculaire); perturbations électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie); bradycardies (<50 battements par minute), événements neurologiques aigus (par ex., hémorragies intracrâniennes ou sous-arachnoïdiennes, attaques, traumatismes intracrâniens); déficits nutritionnels (p. ex., troubles de l'alimentation, régimes extrêmes); diabète sucré; neuropathies végétatives.

L'emploi concomitant d'OLEPTRO™ avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit être évité (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'emploi concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de la trazodone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Interactions avec les médicaments qui modifient le métabolisme du CYP3A4**). L'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et d'OLEPTRO™ est déconseillé. Dans le cas échéant, une dose plus faible d'OLEPTRO™ doit être envisagée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Lorsque des médicaments qui prolongent l'intervalle QT/QTc sont prescrits, les professionnels de la santé doivent aviser leurs patients de la nature et les conséquences des modifications de l'ECG, des maladies sous-jacentes et des troubles qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions démontrées ou prédites entre médicaments, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des stratégies de gestion des risques et de toute autre information pertinente concernant l'utilisation du médicament.

Maladies cardiaques : Des études cliniques conduites avec des patients atteints de maladies cardiaques indiquent que la trazodone peut être arythmogène chez certains patients appartenant à cette population. Les arythmies identifiées comprennent des Contractions ventriculaires prématurées isolées (PVC), des bigéminismes ventriculaires, et de brefs épisodes de tachycardie ventriculaire (3-4 battements). Plusieurs cas d'arythmie chez des patients traités avec la trazodone ont aussi été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance, aussi bien chez des patients ayant déjà une maladie cardiaque que chez des patients ne présentant pas de maladie cardiaque⁽¹⁾.

Déficience psychomotrice

OLEPTRO™ peut réduire les aptitudes mentales et/ou physiques requises pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses, telles que la conduite d'une automobile ou le maniement de certaines machines. Il faut conseiller aux patients de ne pas entreprendre de telles activités avant d'être raisonnablement certains que le traitement par OLEPTRO™ ne nuit pas à leurs facultés.

Priapisme

De rares cas de priapisme (érection douloureuse durant plus de 4 heures) ont été rapportés chez des patients recevant de la trazodone. Si le priapisme n'est pas traité rapidement, il peut entraîner des lésions irréversibles du tissu érectile. Les patients qui ont une érection durant plus de 4 heures, douloureuse ou non, doivent immédiatement cesser la prise du médicament et contacter leur médecin ou les services médicaux d'urgence.

Bien qu'aucun cas de priapisme n'ait été observé avec l'utilisation d'OLEPTRO™ aux doses recommandées lors d'études précédant la mise sur le marché, les données sont trop limitées pour exclure que le risque puisse être accru⁽⁴⁾.

La trazodone doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'affections qui pourraient les prédisposer au priapisme (telles que l'anémie falciforme, le myélome multiple, ou la leucémie), ou chez des patients atteints de malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une fibrose caverneuse, ou la maladie de La Peyronie).

Les précautions supplémentaires suivantes sont énumérées par ordre alphabétique.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE : données chez l'animal.

Maladies cardio-vasculaires

OLEPTRO™ peut causer l'allongement de l'intervalle QT/QTc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Allongement de l'intervalle QT et risque d'arythmies et de mort subite**).

Il est déconseillé d'utiliser OLEPTRO™ durant la première phase de récupération après un infarctus du myocarde.

OLEPTRO™ doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré à des patients atteints d'une maladie cardiaque et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Hypotension : OLEPTRO™ peut entraîner une hypotension notamment une hypotension orthostatique et une syncope; la prudence est de mise avec les patients prenant des médicaments antihypertenseurs et un ajustement de la dose des médicaments antihypertenseurs peut être nécessaire⁽¹⁾.

Dépendance/Tolérance

Bien que le potentiel de la trazodone à engendrer une dépendance n'ait pas été systématiquement étudié, aucun signe de comportement toxicomane n'a été observé. Les médecins doivent évaluer soigneusement les antécédents d'addiction des patients et surveiller étroitement de tels patients en essayant de déceler tous signes qui pourraient indiquer une mauvaise utilisation ou un abus de trazodone.

Des symptômes de sevrage, notamment de l'anxiété, de l'agitation et des troubles du sommeil ont été observés avec l'utilisation de la trazodone. L'expérience clinique semble démontrer que la dose doit être progressivement réduite avant l'arrêt du traitement (voir **AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Symptômes de sevrage**).

Interactions avec les médicaments qui modifient le métabolisme du CYP3A4

L'emploi concomitant d'OLEPTRO™ avec des inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques en trazodone (voir **AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Allongement de l'intervalle QT et risque d'arythmie et de mort subite, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et d'OLEPTRO™ est déconseillé. Dans le cas échéant, une dose plus faible d'OLEPTRO™ doit être envisagée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les études *in vitro* du métabolisme du médicament laissent supposer qu'il existe des interactions quand la trazodone est donnée en association avec les inhibiteurs du CYP3A4. Le ritonavir, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté la C_{max}, l'ASC, et la demi-vie d'élimination, et a diminué la clairance de la trazodone après deux prises par jour de ritonavir, pendant 2 jours. Des effets

indésirables, notamment des nausées, de l'hypotension et des syncopes, ont été observés lorsque le ritonavir et la trazodone étaient administrés conjointement (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Il est probable que le kétoconazole, l'indinavir et d'autres inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'itraconazole entraînent de fortes hausses des concentrations plasmatiques en trazodone qui peuvent être accompagnées d'effets secondaires. Si OLEPTRO™ est utilisé en association avec un puissant inhibiteur du CYP3A4, une dose plus faible d'OLEPTRO™ doit être envisagée.

La carbamazépine, un inducteur du CYP3A4, a réduit les concentrations plasmatiques de trazodone en cas d'administration conjointes. Les patients doivent être étroitement surveillés pour voir s'il est nécessaire d'augmenter la dose de trazodone lorsque les deux médicaments sont pris ensemble (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Système endocrinien et métabolisme

Hyperprolactinémie et tumeurs du sein : Il y a suffisamment de données expérimentales qui permettent de conclure que l'administration chronique de médicaments psychotropes, qui augmentent la sécrétion de prolactine (p. ex., la trazodone), peut entraîner l'apparition de néoplasmes mammaires chez les rongeurs. Des expériences effectuées sur des cultures de tissus indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein chez la femme sont prolactino-dépendants, ce facteur peut se révéler important si l'on envisage de prescrire ces médicaments à une patiente chez qui un cancer du sein a été diagnostiqué. Même si l'on a signalé des cas de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'impuissance, l'importance sur le plan clinique des taux élevés de prolactine sérique ou de l'augmentation de la sécrétion et du cycle de reconstitution demeure inconnue pour la plupart des patients. Cependant, ni les études cliniques ni les études épidémiologiques conduites à ce jour, n'ont montré de lien entre la prise régulière de médicaments psychotropes et la tumorigénèse mammaire ; les données disponibles sont considérées comme étant trop limitées pour être concluantes (voir **TOXICOLOGIE**)⁽¹⁾.

Système Génito-urinaire

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Priapisme**.

Hématologie

Voir **Contrôle et Tests de laboratoire**.

Saignements anormaux : Les données de pharmacovigilance ont mis en évidence un lien entre l'usage des médicaments qui interfèrent avec la recapture de la sérotonine et l'apparition de saignements gastro-intestinaux. Bien qu'aucun lien entre la trazodone et les saignements, en particulier les saignements gastro-intestinaux, n'ait été démontré, les patients doivent être mis en garde sur les risques potentiels associés à l'emploi concomitant de la trazodone et de médicaments AINS, d'aspirine, ou de tout autre médicament qui affecte la coagulation ou le saignement. Les autres saignements observés, liés aux ISRS et aux ISRN, peuvent aller des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies graves, mettant la vie du patient en danger.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

OLEPTRO™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. La trazodone doit être utilisée avec précaution chez cette population.

TROUBLES NEUROLOGIQUES

Syndrome sérotoninergique : En de rares occasions le Syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques sont apparus en association avec un traitement à la trazodone, en particulier quand la trazodone a été donnée en combinaison avec des médicaments sérotoninergiques et /ou neuroleptiques/antipsychotiques. Comme ces syndromes peuvent mettre en danger la vie du patient, le traitement par OLEPTRO™ doit être interrompu si le patient développe plusieurs symptômes pouvant inclure l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité neurovégétative qui peut être accompagnée de fluctuations rapides des signes vitaux, des modifications de l'état mental, notamment de la confusion, de l'irritabilité, de l'agitation extrême évoluant vers le délire et le coma, et un traitement symptomatique de soutien doit être mis en œuvre. En raison du risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome neuroleptique malin, OLEPTRO™ ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que L-tryptophane, oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments sérotoninergiques (p. ex., les triptans, le lithium, le tramadol, le millepertuis, les ISRS, la plupart des antidépresseurs tricycliques) ou les neuroleptiques/ antipsychotiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Dépresseurs du SNC La trazodone peut augmenter la réponse à l'alcool et les effets des barbituriques et autres dépresseurs du SNC et les patients doivent en être avertis ⁽¹⁾.

Crises d'épilepsie : Un petit nombre de patients ayant pris de la trazodone ont eu des crises tonico-cloniques (ou grand mal). La majorité de ces patients recevaient déjà des anticonvulsivants contre l'épilepsie ⁽¹⁾.

TROUBLES PSYCHIATRIE

Suicide : La possibilité d'une tentative de suicide est inhérente à la plupart des troubles dépressifs majeurs (TDM), et ce risque peut persister jusqu'à une rémission significative de la dépression. Une surveillance étroite des patients s'impose lors du premier traitement, et l'hospitalisation des patients présentant un risque élevé doit être envisagée. Les médecins doivent encourager les patients à leur rapporter toutes pensées angoissantes ou sentiments de mal être.

Les patients, leurs familles et leurs aidants devraient être encouragés à être attentif à toute manifestation d'anxiété, d'agitation, de crise de panique, d'insomnie, d'irritabilité, d'hostilité, d'agressivité, d'impulsivité, d'akathisie (agitation psychomotrice), d'hypomanie, de manie, de tout autre comportement inhabituel, de l'aggravation de la dépression, et d'idées suicidaires, surtout en début de traitement ou lors de tout changement de dose ou de posologie.

Le risque de tentative de suicide doit être pris en considération, en particulier chez les patients déprimés. Afin de réduire au minimum le risque de surdosage, il y a lieu de prescrire la dose de médicament la plus faible possible, nécessaire pour la bonne prise en charge du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : APPARITION POSSIBLE DE MODIFICATIONS**

COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION).

Dépistage de troubles bipolaires chez les patients : Un épisode de dépression majeur peut être la manifestation initiale d'un trouble bipolaire. On pense (bien que cela n'ait pas été prouvé lors d'études contrôlées) que traiter un tel épisode avec un antidépresseur seul peut augmenter les risques du patient de passer d'un épisode mixte/maniaque à des troubles bipolaires. Bien que la conversion des symptômes, cités ci-dessus, en un autre n'ait jamais été observée. Toutefois, avant de commencer un traitement antidépresseur, les patients présentant des symptômes dépressifs doivent être examinés de manière appropriée afin de déterminer s'ils risquent de souffrir de troubles bipolaires; ce dépistage doit comprendre une description détaillée des antécédents psychiatriques, et des antécédents familiaux en ce qui concerne le suicide, les troubles bipolaires et la dépression. Il convient de noter qu'OLEPTRO™ ne convient pas au traitement de dépressions bipolaires.

Insuffisance rénale

Hyponatrémie : Des hyponatrémies ont été observées lors de l'utilisation d'antidépresseurs, certaines peuvent-être dus à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Les patients âgés et les patients qui prennent des diurétiques ou qui présentent une déplétion volémique peuvent être davantage exposés aux risques de développer une hyponatrémie. Des cas d'hyponatrémie ont été observés lors de l'utilisation de trazodone, notamment lors de surdosages.

Insuffisance rénale : OLEPTRO™ n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. La trazodone doit être utilisée avec précaution chez cette population.

Fonction sexuelle/Reproduction

voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Système génito-urinaire.**

Populations particulières

Femmes enceintes: Lors de deux études sur le rat, il a été démontré que le chlorhydrate de trazodone était à l'origine d'une augmentation du nombre de résorptions fœtales et d'autres effets secondaires sur le fœtus lorsque le médicament était administré à des doses d'environ 30 à 50 fois supérieures à la dose maximale indiquée chez l'humain. Une augmentation du nombre des anomalies congénitales à aussi été observée dans l'une des trois études effectuées chez le lapin, avec des doses de 15 à 50 fois supérieures à la dose maximale indiquée chez l'humain. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte.

OLEPTRO™ ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer à moins que, de l'avis du médecin, les bénéfices attendus justifient les risques potentiels encourus par le fœtus.

Traitement à l'OLEPTRO™ pendant la grossesse - Effets sur les nouveau-nés

Il a été observé, dans le cadre de la pharmacovigilance, que certains nouveau-nés exposés à la trazodone, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents à la fin du troisième trimestre de grossesse ont développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire, et une sonde alimentaire. Ces complications peuvent survenir immédiatement après la délivrance. En prescrivant OLEPTRO™ à une femme enceinte durant le

troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit soigneusement peser les risques et les avantages potentiels du traitement.

Les femmes allaitantes : La trazodone et/ou ses métabolites ayant été trouvés dans le lait chez les rates allaitantes, ce qui peut laisser penser que le médicament peut être sécrété dans le lait humain, elle ne doit pas être administrée aux femmes qui allaitent à moins que les avantages potentiels justifient les risques éventuels encourus par l'enfant.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'OLEPTRO™ chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. OLEPTRO™ ne doit être utilisé chez les enfants ou les adolescents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : APPARITION POSSIBLE DE MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION**).

Personnes âgées (> 65 ans) : La trazodone doit être utilisée avec précaution chez les personnes âgées. Lors d'une étude clinique menée chez 406 patients atteints de troubles dépressifs majeurs, 9 des 202 patients traités avec OLEPTRO™ et 13 des 204 patients traités avec un placebo étaient âgés de 65 ans et plus. Les données sur l'action d'OLEPTRO™ chez les personnes âgées sont donc limitées. OLEPTRO™ doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés et une diminution des doses de charge et d'entretien doit être envisagée (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Les patients âgés recevant des antidépresseurs peuvent être exposés à un risque accru d'hyponatrémie, significatif sur le plan clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Insuffisance rénale, hyponatrémie**).

Contrôle et tests de laboratoire

Automutilation: Un suivi clinique étroit, afin de déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indice de comportement suicidaire potentiel, est conseillé pour les patients de tout âge. Ceci comprend la surveillance des patients pour déceler des modifications émotionnelles de type agitation ou des modifications comportementales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : APPARITION POSSIBLE DE MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION**).

Dépistage de troubles bipolaires chez les patients : voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : TROUBLES PSYCHIATRIQUES**.

Tests en laboratoire : Il est recommandé d'effectuer la numération des globules blancs dans le sang ainsi qu'une numération différentielle chez les patients qui développent des maux de gorge, de la fièvre ou d'autres signes d'infections ou de troubles de la crase sanguine, et OLEPTRO™ doit être interrompu si le nombre de globules blancs ou le nombre absolu de neutrophiles tombe au-dessous de la normale⁽¹⁾.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité d'OLEPTRO™ chez les patients atteints de TDM a été évaluée lors d'une étude clinique

effectuée sur 406 patients, dont 204 ont reçu un placebo et 202 autres ont reçu OLEPTRO™. Les patients étaient âgés de 18 à 80 ans et 67,5 % des patients du groupe de traitement actif avait déjà connu au moins un épisode de dépression au cours des 24 derniers mois. Parmi les 202 patients traités avec OLEPTRO™, 9 patients étaient âgés de plus de 65 ans. Les doses pouvaient être ajustées pour chacun des patients (titration forcée) et variaient de 150 à 375 mg/jour. La dose quotidienne moyenne, pendant les 6 semaines du traitement, pour les patients du groupe de traitement actif était de 310 mg. Les caplets étaient administrés par voie orale et étaient donnés une fois par jour sur une période totale de 8 semaines, période de titration incluse (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Trois patients traités avec OLEPTRO™ ont connu des effets indésirables sévères en réaction au médicament (Sepsis à Staphylocoque, péricardite virale, embolie pulmonaire). Ces cas ont été considérés comme "non apparentés" à l'étude du médicament. Les 3 patients ont été exclus de l'étude. Aucun effet indésirable grave n'a été attribué au traitement⁽⁴⁾.

Les effets indésirables les plus communément observés (atteignant des taux de 5% ou plus, dans le groupe OLEPTRO™) étaient des céphalées, de la somnolence, la sécheresse de la bouche, des vertiges, des nausées, de la sédation, de la fatigue, des diarrhées, de la constipation, des douleurs au dos, et une vision trouble.

Lors de l'étude, 12% des patients traités avec OLEPTRO™ ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables qui ont conduit à l'exclusion de l'étude d'au moins 2 patients étaient : des vertiges, de la sédation, de la somnolence, un état confusionnel, une coordination anormale, des céphalées, des nausées, et un trouble de l'équilibre ou de la démarche.

Effets indésirables observés lors des études cliniques

Parce que les études cliniques sont menées dans des conditions très spécifiques les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus lors d'études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les informations sur les effets indésirables des médicaments obtenues lors d'essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables causés par le médicament et pour en estimer les taux.

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à l'OLEPTRO™ de 202 patients souffrant de TDM, dans la phase III d'une étude clinique (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

L'électrocardiographie

Lors de la Phase III de l'étude clinique portant sur OLEPTRO™, on a observé un allongement moyen de +7 ms de l'intervalle QTc chez tous les patients durant les 8 premières semaines (ajusté en fonction du placebo). Les enregistrements des ECG ont été effectués à des heures non spécifiques en fonction de la prise du médicament. En raison du faible échantillonnage des fréquences d'ECG, ces données ne reflètent pas l'effet maximum que peut avoir le médicament sur l'intervalle QTc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Allongement de l'intervalle QT et risque d'arythmies et de mort subite, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Signes Vitaux et poids :

Lors de la Phase III de l'étude clinique, une diminution moyenne de la pression artérielle systolique

et diastolique a été observée dans le groupe OLEPTRO™ (-3,3 mmHg pour la pression systolique et -2,0 mmHg pour la pression diastolique) et dans le groupe placebo (-0,7 mmHg pour la pression systolique et -0,3 mmHg pour la pression diastolique); une diminution moyenne de la fréquence cardiaque a été observée dans le groupe OLEPTRO™ (-0,9 bpm) et dans le groupe placebo (-0,1 bpm). Une hypotension orthostatique et une hypotension ont respectivement été signalées, chez 3 patients (1,5 %) et 1 patient (0,5 %) dans le groupe OLEPTRO™, et chez aucun patient dans le groupe placebo. De l'hypertension artérielle a été signalée chez 3 patients (1,5 %) dans le groupe placebo, et chez aucun patient dans le groupe OLEPTRO™. Aucun changement notable de poids n'a été observé dans l'un ou l'autre groupe de traitement.

Dysfonctionnement sexuel:

Des effets indésirables liés à un dysfonctionnement sexuel (indépendamment du lien de causalité) ont été signalés pour 4,9 % et 1,5 % des patients traités respectivement avec OLEPTRO™ et le placebo. Dans le groupe OLEPTRO™, des troubles de l'éjaculation sont survenus chez 1,5 % des patients, une baisse de la libido est survenue chez 1,5 % des patients, une dysfonction érectile chez 1,0 %, et des orgasmes anormaux chez < 1% des patients.

Anxiété et l'agitation :

L'anxiété a été peu fréquemment observée (< 1%) tandis que l'agitation a été souvent observée (≥ 1% à < 5 %) avec la prise d'OLEPTRO™. Un patient traité par OLEPTRO™ a signalé qu'il souffrait d'anxiété au cours de l'étude contre cinq patients recevant le placebo (OLEPTRO™ : 1/202, 0,5 %; placebo : 5/204, 2,5%).

De l'agitation/nervosité a été signalée par 4 patients sur 202 (2,0 %) traités avec OLEPTRO™ et par 1 patient sur 204 (0,5 %) recevant le placebo.

Effets indésirables :

Le tableau 1 présente le résumé de tous les effets indésirables (EI) qui se sont produits avec un taux ≥ 5 % dans le groupe OLEPTRO™, qu'ils soient ou non considérés par les chercheurs comme étant apparentés au médicament à l'étude.

Tableau 1. Effets indésirables les plus souvent observés au cours du traitement (≥ 5% des patients du groupe OLEPTRO™) - phase III - évaluation de l'innocuité sur la population

	OLEPTRO™ n = 202 (%)	Placebo n= 204 (%)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	67 (33,2 %)	55 (27,0%)
Somnolence	63 (31,2%)	32 (15,7%)
vertiges	50 (24,8%)	25 (12,3%)
Sédation	34 (16,8%)	7 (3,4%)
Troubles gastro-intestinaux		
Bouche sèche	51 (25,2%)	26 (12,7%)
Nausées	42 (20,8%)	26 (12,7%)
Diarrhées	19 (9,4%)	23 (11,3%)
Constipation	16 (7,9%)	4 (2,0%)
Troubles généraux et troubles touchant le point d'administration		
Épuisement	30 (14,9%)	17 (8,3%)
Troubles musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif		
Douleurs au dos	11 (5,4%)	7 (3,4%)
Troubles oculaires		
Vision trouble	11 (5,4%)	-

OLEPTRO™ a été généralement bien toléré. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et de nature passagère. La durée moyenne était de 9 jours pour la somnolence, 4 jours pour les vertiges et 12,5 jours pour la sédation. Trois patients (1,5 %) ont arrêté l'étude en raison de somnolence, 7 patients (3,5 %) en raison de vertiges et 5 patients (2,5 %) en raison de sédation.

En plus des EI énumérés ci-dessus, ceux qui suivent ont été rapportés avec un taux ≥ 1% à < 5% dans le groupe OLEPTRO™, et plus fréquemment que dans le groupe placebo (qu'ils soient ou non considérés, par les chercheurs, comme étant dus au médicament à l'étude.) (tableau 2).

Tableau 2. Effets indésirables observés au cours du traitement avec un taux \geq 1% à < 5% chez les patients du groupe OLEPTRO™ - phase III - évaluation de l'innocuité sur la population

	OLEPTRO™ N = 202 (%)	Placebo N = 204 (%)
Troubles cardiaques		
Palpitations	8 (4,0%)	5 (2,5%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Hypoacousie	2 (1,0%)	-
Acouphènes	3 (1,5%)	1 (0,5%)
Troubles oculaires		
Gonflement des yeux	2 (1,0%)	-
Troubles de la vue	3 (1,5%)	-
Troubles gastro-intestinaux		
Gênes abdominales	3 (1,5%)	-
Distensions abdominales	6 (3,0%)	1 (0,5%)
Douleurs abdominales	4 (2,0%)	3 (1,5%)
Maux d'estomac	6 (3,0%)	1 (0,5%)
Troubles généraux et troubles touchant le point d'administration		
Gênes thoraciques	2 (1,0%)	-
Œdèmes périphériques	7 (3,5%)	2 (1,0%)
Douleurs	5 (2,5%)	4 (2,0%)
Troubles du système immunitaire		
Allergies saisonnières	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Infections et infestations		
Bronchites	2 (1,0%)	-
Sinusites	4 (2,0%)	3 (1,5%)
Infections urinaires	4 (2,0%)	2 (1,0%)
Blessures, empoisonnements et complications liés au traitement		
Fractures du pied	2 (1,0%)	-
Douleurs consécutives au traitement	2 (1,0%)	-
Examens		
Diminution de la production de sperme	2 (1,0%)	-
Troubles musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif		
Raideur au niveau des articulations	2 (1,0%)	-
Gonflements au niveau des articulations	2 (1,0%)	-
Raideur musculaire	2 (1,0%)	-
Raideur musculo-squelettiques	5 (2,5%)	-
Myalgies	6 (3,0%)	4 (2,0%)
Sensations de lourdeur	3 (1,5%)	1 (0,5%)
Troubles du système nerveux		
Troubles de l'équilibre	3 (1,5%)	-
Coordination anormale	3 (1,5%)	-
Troubles de l'attention	7 (3,5%)	3 (1,5%)
Dysgueusie (diminution la perception du goût)	4 (2,0%)	1 (0,5%)
Troubles de la mémoire	2 (1,0%)	-

Tableau 2. Effets indésirables observés au cours du traitement avec un taux $\geq 1\%$ à $< 5\%$ chez les patients du groupe OLEPTRO™ - phase III - évaluation de l'innocuité sur la population

	OLEPTRO™ N= 202 (%)	Placebo N= 204 (%)
Migraines	3 (1,5%)	2 (1,0%)
Paresthésies	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Syndrome des jambes sans repos	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Tremblements	6 (3,0%)	4 (2,0%)
Troubles psychiatriques		
Agitation	3 (1,5%)	1 (0,5%)
État confusionnel	5 (2,5%)	-
Désorientation	2 (1,0%)	-
Diminution de la libido	3 (1,5%)	2 (1,0%)
Troubles rénaux et urinaires		
Urgences mictionnelles	2 (1,0%)	-
Pollakiurie (Fréquence excessive des mictions)	7 (3,5%)	2 (1,0%)
Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires		
Dysménorrhées	3 (1,5%)	2 (1,0%)
Éjaculations retardées	2 (1,0%)	-
Dysfonctions érectiles	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	3 (1,5%)	2 (1,0%)
Dyspnées	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Congestions nasales	8 (4,0%)	3 (1,5%)
Congestions des sinus	4 (2,0%)	3 (1,5%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Dermatites de contact	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Sueurs nocturnes	3 (1,5%)	1 (0,5%)
Éruptions cutanées	3 (1,5%)	1 (0,5%)
Sensations de brûlure sur la peau	3 (1,5%)	-
Troubles vasculaires		
Hypotension orthostatique	3 (1,5%)	-

Effets indésirables moins fréquents observés au cours des études cliniques (< 1%)

Les EI suivants ont été observés avec des taux $< 1\%$ (qu'ils soient ou non considérés, par les chercheurs, comme étant dus au médicament à l'étude.) :

Troubles du système sanguin et lymphatique : lymphadénopathie

Troubles cardiaques : cardiomegalies, dysfonctions du ventricule gauche

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : gonflements de l'oreille, vertiges

Troubles endocriniens : hyperthyroïdies, hypothyroïdies

Troubles oculaires : conjonctivites, yeux secs, douleurs oculaires, hyperhémies oculaires, photophobies, corps flottants vitréens

Troubles gastro-intestinaux : douleurs pelviennes, reflux gastro-œsophagiens, œsophagites

Troubles généraux et touchant le point d'administration : douleurs thoraciques, irritabilité, frissons, œdèmes, énergie accrue, nervosité, troubles de la marche, gonflement au point d'injection, douleurs thoraciques non cardiaques, apathie

Affections hépato-biliaires : douleurs hépatiques

Troubles du système immunitaire: hypersensibilité

Infections et infestations : diarrhées infectieuses, endocardites, infections fongiques de la peau, gastro-entérites virales, herpès simplex, onychomycoses, pharyngites à streptocoque, rhinites, infections de la peau, Sepsis à Staphylocoque, vaginoses bactériennes, péricardites virales

Blessures, empoisonnements et complications liés au traitement : contusions, chutes, épuisement par la chaleur, entorses, lacérations, blessures buccales, contractures musculaires, blessures au cou, démangeaisons, lacérations

Examens : élévation du taux de glucose dans le sang, diminution de la pression artérielle, élévation de la pression artérielle, élévation de la pression artérielle systolique, perte de poids, prise de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, hyperphosphatémie.

Troubles musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif : arthralgies, arthrites, arthropathies, contractions musculaires, faiblesses musculaires, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques, arthroses

Troubles du système nerveux : amnésie, aphasie, tête lourde, hypoesthésie, hypogesthésie, léthargie, céphalées due à une congestion des sinus, troubles de l'élocution, syncopes

Troubles psychiatriques : anxiété, illusion, cauchemars, orgasmes anormaux, crises d'angoisses, agitation

Troubles rénaux et urinaires : douleurs à la vessie, insuffisance rénale aiguë, douleurs rénales, incontinence urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : troubles de l'éjaculation, dysfonctionnements sexuels

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sécheresse de la gorge, congestion des voies respiratoires, Sinusites, douleurs à la plèvre, toux productives, embolies pulmonaires, respirations sifflantes

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, ecchymoses, hyperhidroses, hypoesthésies faciales, réaction de photosensibilité, prurit, éruptions maculopapulaires, éruptions papuleuses, gonflement de la face

Troubles vasculaires : rougissement de la face, bouffées de chaleur, hypotension

Résultats anormaux d'analyses hématologiques et chimiques obtenus lors d'études cliniques

Aucun résultat anormal n'a été signalé comme étant cliniquement significatif.

Effets indésirable observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets secondaires suivant, liés à l'utilisation de chlorhydrate de trazodone, ont été spontanément rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance : rêves anormaux, agitation, alopecie, anxiété, aphasie, apnées, ataxie, augmentation du volume des seins ou engorgements, cardiospasmes, accidents vasculaires cérébraux, frissons, cholestases, clitorisme, insuffisances cardiaques congestives, diplopies, œdèmes, symptômes extrapyramidaux, crises tonico-cloniques (grand mal), hallucinations, anémies hémolytiques, hirsutisme, hyperbilirubinémies, augmentation de la production d'amylase, salivation accrue, insomnies, leucocytoses, leuconychies, jaunisses, lactations, modifications des enzymes hépatiques, méthémoglobinémies, nausées/vomissements (les plus fréquents), paresthésies, réactions paranoïaques, priapisme (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Priapisme**), prurit, psoriasis, psychoses, éruptions cutanées, stupeurs, syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, dyskinésies tardives, décès inexplicables, incontinences urinaires, rétentions urinaires, urticaire, vasodilatation, vertiges et faiblesses.

Les effets sur le système cardiovasculaire qui ont été rapportés sont les suivants : torsades de pointes, blocs atrio-ventriculaires, hypotension et syncopes orthostatiques, palpitations, bradycardies, fibrillations auriculaires, infarctus du myocarde, arrêts cardiaques, arythmies, activité ectopique ventriculaire, y compris des tachycardies ventriculaires et un allongement de l'intervalle QT, et des morts subites.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Aperçu

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

La carbamazépine active le CYP3A4. Après l'administration conjuguée de carbamazépine 400 mg par jour et de trazodone 100 mg à 300 mg par jour, la carbamazépine a réduit les concentrations plasmatiques de la trazodone et du mCPP, respectivement, de 76 et 60 %, par rapport aux valeurs relevées avant l'administration de la carbamazépine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Interactions médicamenteuses**).

La trazodone est métabolisée par le CYP3A4 pour produire le métabolite actif m-chlorophenylpiperazine (mCPP). Le mCPP est lui-même métabolisé en p-hydroxy-mCPP (OH-mCPP) par le CYP2D6. La thioridazine, dans une petite étude réalisée sur des patients déprimés, à

augmenté les concentrations plasmatiques de la trazodone ainsi que du mCPP.

Interactions médicamenteuses

Les interactions qui peuvent potentiellement augmenter le risque d'allongement du QTc et d'arythmie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Allongement de l'intervalle QT et risque d'arythmie et de Mort Subite**) : L'utilisation concomitante d'OLEPTRO™ avec un autre médicament qui allonge le QT/QTc est déconseillée. Dans le cas échéant, OLEPTRO™ doit d'abord être administré à de faibles doses et les patients doivent être surveillés étroitement. Les médicaments qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou aux torsades de pointes incluent, mais ne sont pas limités à, les exemples donnés dans la liste suivante. Liste des classes de produits chimiques et pharmacologiques (liste non exhaustive) qui provoquent l'allongement du QT/QTc et/ou des torsades de pointes.

Classe IA antiarythmiques (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide); Classe III antiarythmiques (p. ex., l'amiodarone, sotalol, ibutilide); Classe 1C antiarythmiques (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., la chlorpromazine, pimozide, halopéridol, droperidol, ziprasidone); antidépresseurs (p. ex., la fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques par ex., l'amitriptyline, l'imipramine, maprotiline); les opioïdes (p. ex., la méthadone); antibiotiques macrolides et apparentés (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, le tacrolimus); quinolones orales (p. ex., la moxifloxacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine); pentamidines ; antipaludiques (p. ex., la quinine, la chloroquine); antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole); dompéridones; antagonistes du récepteur 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex., dolasétron, ondansétron); inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib); inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex., vorinostat); agonistes des bêta-2 adrénocepteurs (p. ex., le salmétérol, le formotérol).

OLEPTRO™ est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Les concentrations plasmatiques en trazodone peuvent être augmentées par les inhibiteurs du CYP3A4. On prévoit que l'allongement de l'intervalle QT/QTc par OLEPTRO™ soit amplifié en présence d'inhibiteurs du CYP3A4. Les médicaments qui inhibent le CYP3A4 comprennent le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, l'érythromycine, la télithromycine, l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et l'amiodarone. L'emploi concomitant de ces médicaments avec OLEPTRO™ est déconseillé. Dans le cas échéant, OLEPTRO™ doit d'abord être administré à de faibles doses et les patients doivent être surveillés étroitement.

Il est déconseillé d'utiliser OLEPTRO™ avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes, tels que, mais non limités à : les diurétiques de l'anse, les thiazides et les médicaments apparentés aux diurétiques; les laxatifs et les lavements; amphotéricine B; les corticoïdes à fortes doses. Dans le cas échéant, OLEPTRO™ doit d'abord être administré à de faibles doses et les patients doivent être surveillés étroitement.

Les listes ci-dessus des médicaments qui interagissent avec OLEPTRO™ n'est pas exhaustive. Des sources d'informations actuelles doivent être consultées en ce qui concerne les nouveaux médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc, inhibent le CYP3A4 ou causent des perturbations électrolytiques, et les anciens médicaments pour lesquels ces effets ont été établis récemment.

Médicaments dont l'efficacité est affectée par la prise concomitante de trazodone : Des augmentations des taux sériques de digoxine ou de phénytoïne ont été observées chez des patients recevant de la trazodone en combinaison avec les médicaments suivants.

Médicaments sérotoninergiques : En raison du mécanisme d'action de la trazodone et du risque de syndrome sérotoninergique, OLEPTRO™ ne doit pas être utilisé en association avec un inhibiteur de la MAO ou dans les 14 jours qui suivent l'arrêt d'un traitement avec un inhibiteur de la MAO; de même, au moins 14 jours doivent s'être écoulés entre l'arrêt d'OLEPTRO™ et le début d'un traitement avec un inhibiteur de la MAO. La prudence est conseillée lorsqu'OLEPTRO™ est administré conjointement avec d'autres médicaments qui peuvent affecter les systèmes neurotransmetteurs, tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, le lithium, le fentanyl, le tramadol, ou le millepertuis (voir **LA MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Syndrome sérotoninergique**).

Médicaments qui affectent la coagulation ou le saignement : En raison d'un lien possible entre les modulateurs de la sérotonine et les saignements gastro-intestinaux, les patients doivent être mis en garde sur les risques potentiels de saignement associés à l'emploi concomitant de la trazodone et des AINS, de l'aspirine, ou de tout autre médicament qui affecte la coagulation ou le saignement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Saignements anormaux** :

Il a été observé des augmentations et des diminutions du temps de prothrombine survenant chez les patients sous Warfarine prenant de la trazodone.

Dépresseurs du SNC : La trazodone peut augmenter la réponse à l'alcool et les effets des barbituriques et autres dépresseurs du SNC et les patients doivent en être avertis.

On en sait peu sur l'interaction entre la trazodone et les anesthésiques généraux; par conséquent, avant une intervention chirurgicale non urgente, OLEPTRO™ doit être interrompu aussi longtemps qu'il est cliniquement possible ⁽¹⁾.

Interactions du médicament avec des traitements non médicamenteux

Thérapie électroconvulsive (TEC) : L'efficacité et l'innocuité de l'utilisation concomitante d'OLEPTRO™ et des TEC n'ont pas été étudiées.

Interactions du médicament avec les aliments

Lorsque les caplets de 300mg d'OLEPTRO™ sont pris peu de temps après un repas riche en graisses, le taux d'exposition mesuré par la C_{max} augmente de 86% (par rapport à une prise du médicament à jeun). Toutefois, l'ampleur de l'exposition ($ASC_{0-\infty}$) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du médicament dans le plasma sanguin (T_{max}) ne sont pas affectés par la nourriture. OLEPTRO™ doit être pris avec un estomac vide.

Il est conseillé de ne pas consommer de pamplemousse, de jus de pamplemousse et tous produits contenant de l'extrait de pamplemousse pendant toute la durée du traitement avec OLEPTRO™ en raison du pouvoir potentiel d'inhibition du CYP3A4 qui conduirait à une augmentation des concentrations plasmatiques en trazodone.

Interactions entre le médicament et les plantes médicinales

De même qu'avec les ISRS, il existe des interactions pharmacodynamiques entre la trazodone et le produit de phytothérapie, le millepertuis, qui peuvent entraîner une augmentation des effets indésirables (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI: Syndrome sérotoninergique**).

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Aucun effet du médicament sur les tests de laboratoire n'a été établi.

Effets du médicament sur le mode de vie

La trazodone peut augmenter la réponse à l'alcool et à d'autres déprimeurs du SNC. L'utilisation concomitante de la trazodone avec l'alcool doit être évitée.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les caplets d'OLEPTRO™ sont une formulation à libération prolongée contenant de la Contramid® (phosphate de diamidon hydroxypropylique). Les caplets à libération prolongée d'OLEPTRO™ sont conçus pour libérer le chlorhydrate de trazodone sur une période de 24 heures et ne nécessitent qu'une seule dose quotidienne. La prise d'OLEPTRO™ après un repas riche en graisses augmente la C_{max} de 86 %. OLEPTRO™ doit être pris avec un estomac vide.

OLEPTRO™ doit être avalé entier ou cassé en 2 le long de la rainure de division. Pour qu'ils conservent leurs propriétés de libération contrôlée, **les caplets d'OLEPTRO™ ne doivent être ni mâchés ni écrasés**. Au cours d'une étude à dose unique, la biodisponibilité de la trazodone était équivalente pour les caplets à dose ajustée de 150 mg, 300 mg, ainsi que pour les demi-caplets de 150 mg et de 300 mg, confirmant une réponse pharmacocinétique linéaire pour ces dosages. La Proportionnalité des doses de 150 mg et 300 mg et des demi-caplets a été démontrée.

Pour sectionner les caplets correctement et facilement, maintenez le caplet entre les pouces et les index à proximité de la rainure du caplet. Puis avec la rainure du caplet face à vous, appliquer une pression pour séparer les deux segments du caplet.

L'uniformité des unités posologiques des demi-caplets sectionnés manuellement a été démontrée.

Dose recommandée et Ajustement de la posologie

Adultes :

Les caplets sont à prendre par voie orale chaque jour à la même heure, avant le coucher avec un estomac vide.

La dose initiale recommandée d'OLEPTRO™ est de 150 mg/jour. La dose peut être augmentée de 75 mg/jour tous les trois jours (c'est-à-dire prendre 225 mg/jour à partir du 4ème jour du traitement). La dose maximale ne doit pas dépasser 375 mg/jour.

Entretien/poursuite/extension du traitement

Il n'y a pas eu d'évaluation systématique de l'efficacité d'OLEPTRO™ pour des durées supérieures à 8 semaines.

Il est généralement convenu que les épisodes aigus lors de dépressions majeures nécessitent plusieurs mois, voire plus, de traitement pharmacologique maintenu après l'amélioration des symptômes. Les doses, pendant un traitement de maintien prolongé, doivent être maintenues aux concentrations efficaces les plus faibles possibles, et les besoins des patients doivent être réévalués régulièrement pour s'assurer de la nécessité de poursuivre le traitement.

Une fois qu'une réponse adéquate a été obtenue, les doses prescrites peuvent être réduites progressivement, sans exclure un possible réajustement ultérieur en fonction de la réponse thérapeutique.

L'arrêt du traitement avec OLEPTRO™

Les patients doivent être surveillés pour déceler tous symptômes de sevrage éventuels lors de l'arrêt du traitement par OLEPTRO™. Les doses prescrites doivent être progressivement réduites chaque fois que cela est possible.

Personnes âgées (> 65 ans) :

OLEPTRO™ doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. Des données cliniques limitées semblent indiquer qu'il conviendrait de leur prescrire des doses, initiales et de maintien, plus faibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Populations spéciales, personnes âgées**).

Enfants et adolescents :

OLEPTRO™ est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : APPARITION POSSIBLE DE MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION**).

Dose oubliée :

Les patients doivent être mis en garde contre le risque de prendre deux doses de façon concomitantes. Si une dose a été oubliée, elle ne doit pas être compensée par le doublement de la dose suivante. Les patients doivent être avisés de ne pas prendre la dose oubliée le lendemain matin. La dose suivante doit être prise comme prévu.

SURDOSAGE

Des décès dus à un surdosage ont été observés principalement lorsque les patients avaient ingéré d'autres déprimeurs du SNC avec la trazodone (à savoir, de l'alcool; de l'alcool, de l'hydrate de chloral et du diazépam; de l'amobarbital; de la chlordiazépoxide; ou du méprobamate).

Les réactions observées les plus graves, dues à une surdose de trazodone seule, sont le priapisme, des arrêts respiratoires, des comas, des crises d'épilepsie et des modifications de l'ECG, notamment des allongements de l'intervalle QT et des torsades de pointes, et des décès. Les réactions les plus fréquemment observées sont la somnolence et des vomissements. Des cas de bradycardie, de bloc cardiaque transitoire du premier degré, d'ataxie et d'hyponatrémie ont été rapportés. Un surdosage

peut provoquer une augmentation du taux ou de la gravité de n'importe quels effets indésirables rapportés.

Traitement en cas de surdosage :

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdose de trazodone. Le traitement doit être symptomatique et de soutien dans le cas d'hypotension ou de sédation excessive. S'assurer du dégagement des voies respiratoires, ainsi que d'une bonne oxygénation et ventilation. La surveillance continue de l'ECG et des paramètres vitaux est recommandée. Les statuts hydriques et électrolytiques doivent être surveillés chez les patients symptomatiques. Le déclenchement de vomissements n'est pas conseillé. Tout patient suspecté d'avoir pris une surdose potentiellement mortelle doit avoir l'estomac vidé par un lavage gastrique, en prenant soin que les voies respiratoires soient protégées de manière appropriée, s'il peut être effectué peu de temps après l'ingestion. Une diurèse forcée peut faciliter l'élimination du médicament.

Pour la gestion d'une surdose de médicament suspectée, contactez le centre antipoison le plus proche.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action des antidépresseurs à la trazodone chez l'homme n'est pas entièrement compris, mais on pense qu'il est lié à sa potentialisation de l'activité sérotoninergiques dans le SNC. C'est aussi un antagoniste des récepteurs de la sérotonine 2A/2C et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRSA).

Les études précliniques ont montré que la trazodone agit comme un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} et comme un faible inhibiteur du recaptage de la sérotonine.

Le métabolite actif de la trazodone, le m-chlorophenylpiperazine (mCPP) fonctionne comme un agoniste puissant du 5-HT_{2C} et comme un agoniste partiel de plusieurs des autres sous-types de récepteurs de la sérotonine.

Pharmacodynamie

La trazodone est un puissant antagoniste des récepteurs adrénergiques α_1 avec une relativement faible activité envers les récepteurs adrénergiques α_2 , et ses principales actions envers les récepteurs adrénergiques sont dominées par l'antagonisme des sous-types de récepteurs adrénergiques α_1 . La trazodone à une faible action sur de nombreux autres récepteurs de neurotransmetteurs, sur les canaux ioniques et sur les transporteurs.

Les effets de la trazodone sur la conduction cardiaque chez le chien anesthésié sont qualitativement différents et quantitativement moins prononcés que ceux observés avec des antidépresseurs tricycliques. La trazodone n'est pas un inhibiteur de la monoamine oxydase et, contrairement aux médicaments de type amphétamine, elle ne stimule pas le système nerveux central.

Pharmacocinétique

L'administration de 300 mg d'OLEPTRO™ fournit, à l'état d'équilibre, une exposition équivalente à celle obtenue avec une dose de 100 mg de trazodone à libération immédiate administrée trois fois par jour, avec une baisse de 42% de la concentration plasmatique maximale moyenne (1812 contre 3118 ng/ml).

Les valeurs, à l'état d'équilibre, des paramètres pharmacocinétiques après la prise de plusieurs caplets de 300 mg d'OLEPTRO™ sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Écart-type moyen, à l'équilibre, des paramètres pharmacocinétiques après la prise de doses multiples Administration de caplets de 300mg d'OLEPTRO™

Paramètres	Caplets de 300 mg
ASC _{ss} (ng.h/ml)	29131 ± 9931
C _{max} (ng/ml)	1812 ± 621
T _{max} (H) *	8 (3 - 16)

* La moyenne et la fourchette sont données.

Absorption : Chez l'homme, la trazodone est bien absorbée quand elle est administrée par voie orale, aucune rétention sélective dans certains tissus n'a été observée. Après l'administration d'un seul caplet de 300mg d'OLEPTRO™ à jeun, un pic moyen de la concentration plasmatique en trazodone (C_{max}) de 1188 ± 362 ng/mL a été observé après une durée moyenne T_{max} de 9 heures après l'administration de la dose. Lorsque les caplets de 300mg d'OLEPTRO™ sont pris peu de temps après un repas riche en graisses, le taux d'exposition mesuré par la C_{max} augmente de 86% (par rapport à une prise du médicament à jeun) Toutefois, l'ampleur de l'exposition (ASC_{0-∞}) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du médicament dans le plasma sanguin (T_{max}) ne sont pas affectés par la nourriture.

Distribution : In vitro, avec des concentrations obtenues avec les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, 89 à 95 % de la trazodone se lie aux protéines.

Métabolisme : Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains montrent que la trazodone est métabolisée, via un clivage oxydatif, en un métabolite actif, m-chlorophenylpiperazine (mCPP), par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Le mCPP est lui-même métabolisé en p-hydroxy-mCPP (OH-mCPP) par le CYP2D6. D'autres voies métaboliques qui peuvent être impliquées dans le métabolisme de la trazodone n'ont pas été bien définies. La trazodone est largement métabolisée ; moins de 1% de la dose ingérée par voie orale est excrétée sous forme inchangée, dans les urines⁽²⁾.

Excrétion : L'élimination se fait principalement par la voie rénale avec 70 à 75% de la dose ingérée par voie orale qui se retrouve dans les urines pendant les premières 72 heures qui suivent l'ingestion⁽³⁾. Après l'ingestion d'un caplet à libération prolongée de 300 mg d'OLEPTRO™, une demi-vie terminale apparente moyenne de 10 heures a été observée.

Populations spéciales et Conditions

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants

et les adolescents. OLEPTRO™ ne doit être utilisé chez les enfants ou les adolescents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : APPARITION POSSIBLE DE MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION**).

Personnes âgées (> 65 ans) : OLEPTRO™ doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. (Voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique : OLEPTRO™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. La trazodone doit être utilisée avec précaution chez cette population.

Insuffisance rénale: OLEPTRO™ n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. La trazodone doit être utilisée avec précaution chez cette population.

STOCKAGE ET STABILITÉ

OLEPTRO™ doit être conservé à température ambiante (15 - 30°C) à l'abri de l'air et de la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La formulation à libération prolongée des caplets d'OLEPTRO™ (chlorhydrate de trazodone) se compose d'une matrice unique en Contramid® (phosphate de diamidon hydroxypropylique) et de trazodone. Les caplets d'OLEPTRO™ sont disponibles dans deux dosages : 150 mg et 300 mg .

150 mg : Les caplets de 150 mg sont rainurés des deux côtés et enrobés d'une substance non active de couleur beige jaunâtre. Les caplets sécables ont un logo imprimé sur l'un des côtés.

300 mg : Les caplets de 300 mg sont rainurés des deux côtés et enrobés d'une substance non active de couleur beige orangé. Les caplets sécables ont un logo imprimé sur l'un des côtés.

Les deux dosages sont disponibles en flacons de 30, 90 et 500 caplets et en plaquettes alvéolées, de 4, 7, 10, 11 et 30 caplets. Les caplets de 150 mg sont également disponibles en flacons de 10 caplets.

Composition :

Ingrédients médicinaux :

Chlorhydrate de trazodone.

Ingrédients non médicinaux

Phosphate de diamidon hydroxypropylique (ContramidMD), hypromellose, stéarylfumarate de sodium, dioxyde de silice colloïdale, oxyde de fer jaune (numéro CI 77492), oxyde de fer rouge (numéro CI 77491), talc, polyéthylène glycol 3350, polyalcool de vinyle, dioxyde de titane (numéro CI 77891), oxyde de fer noir (numéro CI 77499), gomme laque, éthanol, alcool isopropylique, alcool butylique normal, propylène glycol et hydroxyde d'ammonium.

La Contramid est une marque déposée de Labopharm Inc.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

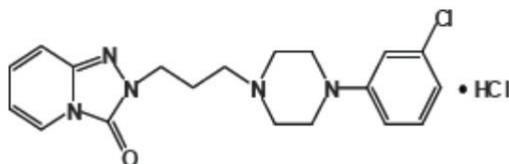
Nom : Chlorhydrate de trazodone.

Nom chimique : Trazodone chlorhydrate { 2-[3-[4- (3-chlorophényl)-1-piperaziny]propyl]-1,2,4-triazolo[4,3 -a]pyridin-3 (2H)-one chlorhydrate}

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

Masse moléculaire : 408,33 (chlorhydrate)
371,88 (Base libre)

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques :

Description physique : poudre de couleur blanche à quasiment blanche cristalline

Solubilité (à température ambiante) :

Solvant	Solubilité (g/100)
Eau	Environ 1,8
95%	Environ 1,6
Méthanol	Environ 2,5
Chloroform	Environ 3,6
Benzène	Pratiquement
Éther	Pratiquement
Octanol	Moins de 0,1
Huile	Moins de 0,1

Valeurs des pH et pKa : Le pKa relevé dans 50% d'éthanol est de 6,14 (détermination potentiométrique utilisant une électrode en verre et au calomel). Le pH d'une solution aqueuse à 1% (p/v) est de 3,90 - 4,50.

Point de fusion : Le chlorhydrate de trazodone fond en se décomposant entre 231°C et 234°C selon USP < 741> classe la essais conduit sous pression réduite.

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique et protocole de l'étude

L'efficacité et l'innocuité d'OLEPTRO™ pour le traitement de troubles dépressifs majeurs unipolaires (TDM) ont été établies lors d'une étude multicentrique, réalisée en parallèle, contrôlée contre placebo. L'étude consistait en une phase de base (dépistage et lavage) et une phase randomisée en double aveugle. La durée totale de l'étude, y compris la période de lavage pour les médicaments interdits, était d'environ 11 semaines; la durée de la phase randomisée était de 8 semaines (titration : 2 semaines et traitement : 6 semaines). Les médicaments de secours pour les TDM n'étaient pas autorisés.

Dans l'étude, les patients externes répondant aux critères du DSM-IV pour les troubles dépressifs majeurs ont reçu soit OLEPTRO™ (n = 202) ou un placebo (n = 204) avec des doses allant de 150 à 375 mg une fois par jour au moment du coucher, sans tenir compte des repas. Les patients devaient augmenter leurs doses selon le calendrier de titration (tous les 4 ou 5 jours) jusqu'à 375 mg/jour, sur 2 semaines, à moins qu'une baisse n'ait été nécessaire pour améliorer la tolérance. Les doses pouvaient être ajustées au cours de la période de traitement pour des raisons d'efficacité ou de tolérance. Les patients admissibles étaient âgés de 18 à 80 ans. L'âge moyen du groupe était de 44 ans, 64 % étaient des femmes, et la répartition selon la race était comme suit : 69 % de blancs, 21% de noirs, 2% asiatiques, et 9% d'autres. Il y avait un total de 25 patients âgés de 65 ans et plus (16 dans le groupe placebo et 9 dans le groupe OLEPTRO™). Parmi ces derniers, il y avait un total de 7 patients âgés de 75 ans et plus (5 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe OLEPTRO™). Les scores moyens totaux de départ selon l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD-17) étaient respectivement de 23,2 et 22,4 pour les patients des groupes OLEPTRO™ et placebo.

Les évaluations de l'efficacité et de l'innocuité ont été effectuées au début de l'étude (Visite 2), 7 jours après la randomisation (jour 7; Visite 3), jour 14 (Visite 4), jour 21 (Visite 5), jour 28 (Visite 6), jour 42 (Visite 7), et le jour 56 (Visite 8). Le critère d'efficacité principal de cette étude était la variation du score total HAMD-17 entre le début de l'étude et la dernière visite.

Résultats de l'étude

La dose moyenne reçue par les patients au cours du traitement, sur une période de 6 semaines, était de 310 mg pour le groupe OLEPTRO™ et 355 mg pour le groupe placebo (notez que les doses ont dû être augmentées jusqu'à 375 mg/jour pendant la période de titration, à moins qu'une diminution fût nécessaire afin d'améliorer la tolérance). À la fin de l'étude (jour 56), on a observé dans le groupe actif, une amélioration du score HAMD-17 bien plus importante que dans le groupe placebo (- 11,4 contre -9,3 , p = 0,0119). Les principaux résultats étaient aussi étayés par certains des résultats secondaires.

À la fin de l'étude, le groupe de patients recevant OLEPTRO™ montrait une meilleure réponse, en pourcentage du score de HAMD-17, (définie par une baisse de $\geq 50\%$ du score total de HAMD-17, entre le début de l'étude et le jour 56) que dans le groupe placebo (respectivement 54,0 % contre 41,2 %).

Les patients du groupe OLEPTRO™ ont également démontré une diminution du score total de MADRS plus grande que celle du groupe placebo, entre le début de l'étude et la semaine 8

(respectivement -16.6 contre -14.1).

Études comparatives de biodisponibilité

Étude à dose unique :

Une étude randomisée, ouverte, croisée à été réalisée dans un centre unique pour estimer la biodisponibilité relative des caplets de 300 mg d'OLEPTRO™ (chlorhydrate de trazodone) à libération prolongée, avec l'administration d'une seule dose, et les comprimés de 100 mg de Desyrel® (chlorhydrate de trazodone Bristol-Myers Squibb, Canada) à libération immédiate, avec l'administration de trois doses, à 8 heures d'intervalle, à jeun (n= 19). L'étude à été menée sur vingt-quatre sujets hommes et femmes, sains. L'étude comportait deux phases de traitement de 72 heures chacune. Les deux phases de traitement ont été séparées par une période de lavage de 7 jours.

Les moyennes des paramètres pharmacocinétiques sont résumées ci-dessous. Le profile de la concentration de la trazodone par rapport au temps est illustré dans la figure 1.

Trazodone HCl				
[1 X 300 mg (Test); 1 x 100 mg 3 fois par jour à 8h d'intervalle (référence)]				
D'après des mesures non corrigées de la teneur géométrique moyenne, et de la teneur arithmétique moyenne (coefficient de variation en %).				

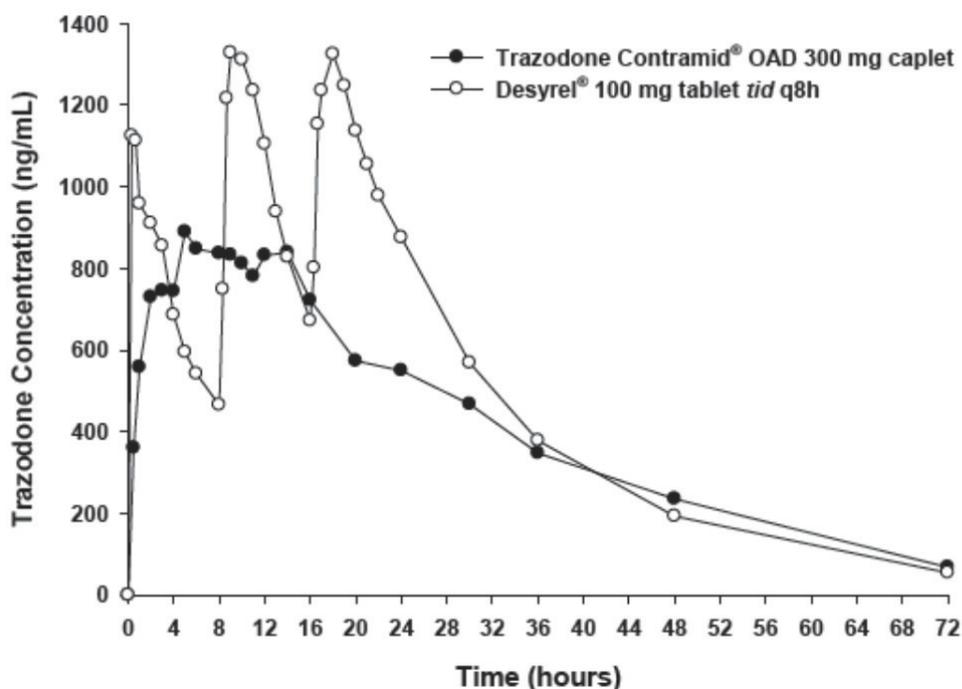
Paramètres	Test *	Référence†	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance de 90%
ASC _T (ng.h/ml)	27656 29748 (35,4)	34808 36533 (26,3)	79,46	70,00 - 90,19
ASC _I (ng.h/ml)	29071 31554 (37,6)	35879 37853 (28,3)	81,03	70,99 - 92,48
C _{MAX} (ng/ml)	1025 1063 (35,4)	1746 1764 (26,8)	58,72	49,72 - 69,35
T _{MAX} [§] (h)	6,00 (1,05-24,0)	9,00 (0,33-21,0)		
T _½ (h)	14,5 (30,1)	12,3 (29,2)		

* caplet d'OLEPTRO™ 300 mg à libération prolongée

† Desyrel®, Bristol-Myers Squibb, Canada

§ Exprimée en médiane (fourchette)

Figure 1. Concentrations plasmatiques moyennes de la trazodone après l'administration de caplets de 300mg dose quotidienne d'OLEPTRO™ à libération prolongée et de comprimés de 100 mg de Desyrel® à libération immédiate, chez des volontaires sains, à jeun (n= 19)



Trazodone Contramid® OAD 300 mg caplet	Caplet de trazodone Contramid® MD 300mg
Desyrel® 100mg tablet tid q8h	Comprimé de Desyrel® 100mg 3fois/jour à 8 heures d'intervalle
Trazodone Concentration (mg/mL)	Concentration de la trazodone (mg/ml)
Time (hours)	Temps (heures)

Pharmacologie détaillée

ANIMAL

Mode d'action

La trazodone, ou 2-[3-[4-(3-chlorophényl)piperazin-1-yl]propyl]-[1,2,4]triazolo[4,5 -a]pyridin-3-one, est connue pour avoir des effets antidépresseurs depuis 1971. Le chlorhydrate de trazodone, sur le plan chimique, n'est relié à aucun autre antidépresseur connu. Le profil pharmacologique de la trazodone diffère de manière significative de celui des autres agents psychopharmacologiques connus (p. ex. les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), les antidépresseurs tricycliques (ATC), et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMO).

Le mécanisme antidépresseur de la trazodone chez l'homme n'est pas entièrement compris. C'est

aussi un antagoniste des récepteurs de la sérotonine 2A/2C et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRSA). Le mode d'action de la trazodone est complexe. On pense qu'il est prédominé par l'effet antagoniste sur les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2A}/ 2C. Le principal métabolite actif de la trazodone, le m-chlorophenylpiperazine (mCPP) agit comme un agoniste puissant du récepteur 5-HT_{2C} et comme un agoniste partiel et faible de plusieurs des autres récepteurs 5-HT. Si l'on excepte sa cible, la trazodone à une action faible sur de nombreux récepteurs de neurotransmetteurs, des canaux ioniques et des transporteurs; et il est probable que ces actions contribuent à la fois aux effets indésirables observés et à l'action bénéfique de la trazodone.

Pharmacodynamique

La trazodone empêche la captation de la sérotonine par la membrane. De faibles doses du médicament empêchent la déplétion de la sérotonine dans le cerveau causée par la fenfluramine, mais des doses de 50 mg/kg n'altèrent pas la concentration de la sérotonine dans le cerveau du rat. Au cours d'études expérimentales, on a observé que la trazodone est un faible inhibiteur du recaptage de la noradrénaline, mais qu'il est presque inactif contre la 1-dopa, l'histamine et l'acétylcholine. Ce produit ne possède aucune activité inhibitrice connue contre la monoamine-oxydase. La trazodone est dotée de propriétés dépressives sur le SNC se traduisant par une diminution de l'activité motrice chez le chat, le rat et la souris, et par une augmentation de la période de sommeil provoqué par l'hexobarbital chez la souris. Il inhibe également la réaction du conditionnement d'évitement chez le rat à des doses qui n'influencent pas la réponse inconditionnée (DE₅₀ = 19,5 mg/kg par voie orale). La trazodone n'a pas d'effets anticonvulsivants, cataleptogéniques ou contre la réserpine et est un très faible relaxant musculaire.

Chez la souris, la réponse aux stimuli douloureux est supprimée à des doses qui n'altèrent pas l'activité motrice (10 mg/kg par voie orale) et les tremblements provoqués par l'oxotrémorine, la clonidine et la nicotine sont inhibés de façon significative par des doses de 12,5 mg/kg par voie intrapéritonéale. La trazodone a protégé les souris du groupe exposées à une toxicité induite par l'amphétamine mais n'a pas inhibé le comportement stéréotypé causé par l'amphétamine ou l'apomorphine.

Chez le rat, la perfusion de trazodone a provoqué une chute de la pression sanguine moyenne. Elle a été suivie d'une modification de l'ECG, qui était une conséquence directe de l'hypotension. Chez le chien anesthésié, des doses allant de 1 à 30 mg/kg, administrées par voie intraveineuse, n'ont eu aucun effet sur la conduction du faisceau de His et n'ont provoqué aucune manifestation de bloc cardiaque ou de troubles du rythme cardiaque autre que le ralentissement du rythme sinusal normal, alors qu'avec des doses se situant entre 0,5 à 5 mg/kg d'imipramine, on a observé un ralentissement de la transmission de l'influx nerveux ainsi que de la transmission auriculaire. Les effets de la trazodone sur le cycle éveil-sommeil chez le rat étaient comparables à ceux observés avec une dose équivalente d'imipramine. 10 mg/kg par voie orale ont réduit la période de sommeil paradoxal et 160 mg/kg l'ont complètement supprimé.

Pharmacocinétique

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la trazodone, ainsi que de son métabolite le mCPP (m-chlorophenylpiperazine), ont été étudiés chez le rat et le chien.

Les profils pharmacocinétiques du sang et des tissus du cerveau, après l'administration de

trazodone, apparaissent semblables, ce qui peut s'expliquer par 2 phases d'élimination différentes, toutefois, C_{max} est plus élevée lorsque la trazodone est administrée par injection intrapéritonéale que lorsqu'elle est prise par voie orale. La pharmacocinétique de la trazodone dans le plasma de rat et de chiens a été étudiée après l'administration du médicament par voie orale et par voie intraveineuse. La trazodone est rapidement absorbée par les intestins tant chez le rat que chez le chien; les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes à des temps allant respectivement de 5 et 30 minutes après la prise de chaque dose chez chaque espèce. Après l'administration intraveineuse, l'élimination du plasma semblait être biexponentielle, avec des $t_{1/2}$ similaires chez les deux espèces au cours de la première phase (0,14 - 0,15 h), mais différents au cours de la deuxième phase (0,6 h et 2,5 h, respectivement chez les rats et les chiens). L'élimination semble être biphasique et peut être due à des différences d'affinité pour différents tissus.

Des analyses pharmacocinétiques des concentrations de la trazodone dans le cerveau et le sang chez le rat ont également été effectuées, aussi bien après un traitement aigu qu'après un traitement prolongé. Les concentrations de la trazodone dans le cerveau et le sang, lors de traitements aigus, varient de façon semblable au cours du temps ($T_{max} = 15$ minutes) quand elle est administrée par voie intrapéritonéale et par voie orale. Cependant, la C de la trazodone après injection intrapéritonéale était le double de celle observée après administration par voie orale. La trazodone a été éliminée du sang et du cerveau selon un mode biphasique, quelle que soit la voie d'administration. Ceci consiste en une phase d'élimination lente suivie d'une phase d'élimination rapide. Après un traitement prolongé, T_{max} , C_{max} , $t_{1/2}$ et le taux d'élimination étaient analogues à ceux observés après un traitement aigu. La distribution de la trazodone après une administration intrapéritonéale était la suivante (par concentrations relevées décroissantes) poumons>rein>foie>rate>cerveau>plasma. Le sang et le cerveau ont montré des affinités semblables envers la trazodone tandis que d'autres tissus comme les poumons et les reins ont montré une plus grande affinité envers la trazodone. L'existence de ces deux groupes d'affinité peut expliquer le caractère biphasique de l'élimination de la trazodone.

Les concentrations de trazodone et de son métabolite, le mCPP, ont été mesurées dans le cerveau du rat après l'administration d'une dose unique et après l'administration de plusieurs doses de trazodone, par voie intrapéritonéale et par voie orale. Après une administration intrapéritonéale aiguë de trazodone chez le rat, on a observé que la trazodone était rapidement métabolisée en mCPP et que le métabolite était rapidement distribué dans le cerveau. En fait, 40 minutes après un traitement par trazodone, le taux de mCPP dans le cerveau était supérieur à celui de la trazodone. Cette différence s'est accrue avec le temps, et 4 heures après le traitement, le niveau de mCPP était 3 fois supérieur à celui de la trazodone. Les taux d'élimination des deux composés du cerveau se sont également révélés différents. La trazodone étant éliminée très rapidement et le mCPP étant éliminé lentement. L'ASC pour la trazodone et le mCPP, durant les 4 premières heures qui ont suivi le traitement, était similaire.

Des études pharmacocinétiques chez le rat, après une administration prolongée de trazodone à des femelles gravides et non gravides, ont aussi été menées. Aucun changement n'a été relevé dans les concentrations moyennes des composés, à l'équilibre, dans le plasma, qui pourrait être attribué au sexe ou à la gestation. Les deux composés ont été retrouvés dans le fœtus et les tissus placentaires, cependant, à l'état d'équilibre les concentrations de trazodone étaient beaucoup plus faibles dans les tissus fœtaux que dans le plasma maternel. Seules des traces de mCPP étaient présents dans le fœtus par rapport à la trazodone.

Des études *in vitro* menées sur des microsomes hépatiques et des lignées cellulaires humaines ont montré que la trazodone est métabolisée en mCPP grâce à l'action de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et que le mCPP est lui-même métabolisé en p-hydroxy-mCPP grâce à l'action du CYP2D6.

Toxicologie

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la trazodone a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Le résumé des valeurs du DL50 sont présentées dans le tableau suivant.

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

Parmi les signes de toxicité, on a signalés des dyspnées, de la salivation, des ptosis, de l'agressivité, de l'hypoactivité, de la prostration et des convulsions cloniques.

Toxicité subaiguë et chronique

Dans plusieurs études de toxicité subaiguë menées chez le rat, l'administration de 100 à 450 mg/kg/jour, par voie orale, pendant une période de un à quatre mois, a entraîné, comme principaux effets toxiques, une diminution du gain pondéral et une légère hypertrophie du foie chez le mâle. La dose la plus élevée a également causé des décès. Chez le chien, des doses de 50 et de 100 mg/kg/jour, administrées par voie orale pendant un mois, ont provoqué des tremblements, des vomissements et des convulsions cloniques⁽¹⁾.

L'un des deux chiens ayant reçu 100 mg/kg est mort après trois semaines. Au cours d'une étude de six mois menée chez le rat, l'administration d'environ 250 mg/kg/jour, incorporé dans la nourriture, s'est traduite par une augmentation significative du poids du foie, par rapport au groupe de rats témoins, et par une prise de poids légèrement plus faible chez les mâles. Les chiens recevant 5 et 25 mg/kg/jour pendant 6 mois n'ont présenté aucun effet toxique⁽¹⁾.

Lors d'une étude de 18 mois menée chez le rat, on a administré par voie orale des doses de 0, 30, 100 et 300 mg/kg/jour. Dans chacun des groupes traités, on a observé une diminution du gain pondéral, ainsi qu'une diminution significative de l'apport alimentaire chez les mâles ayant reçu la dose la plus élevée. Avec la dose la plus faible, aucun effet comportemental ni pathologique n'a été observé, tandis que les rats ayant reçu 100 mg/kg, présentaient une certaine léthargie et une salivation immédiatement après l'administration de la dose. Avec la dose la plus élevée, les animaux ont salivé de manière excessive, sont devenus inactifs et se sont couchés sur le ventre, environ trois heures après l'administration de la dose. On a également constaté d'occasionnels tremblements corporels. Une tolérance à toutes ces réactions s'est développée en l'espace de 30 semaines⁽¹⁾.

On a administré des doses orales de 0, 10 et 40 mg/kg/jour à des chiens Beagle pendant un an. Cependant, après 8 semaines d'administration, la dose la plus élevée a dû être réduite à 30 mg/kg/jour à la suite du décès de 3 chiens sur 10, dans ce groupe. Avec la dose de 10 mg/kg, aucun signe anormal n'a été observé. Quant au groupe ayant reçu 20 mg/kg, un animal a été trouvé, en

une occasion, en état de prostration et haletait ; et un autre animal est décédé de façon inattendue, vers la fin de l'étude. Avec la dose de 40 mg/kg, on a observé occasionnellement des ataxies transitoires, du ptyalisme et des convulsions. Après les trois décès et la diminution de la dose à 30 mg/kg, un autre animal est mort 16 semaines plus tard, à la suite de convulsions. Un cinquième animal est devenu hypersensible au toucher et agressif pendant les six derniers mois de l'étude ⁽¹⁾.

Les analyses hématologiques et biochimiques se sont révélées normales à l'exception d'un cas d'anémie transitoire dans le groupe recevant 20 mg/kg et d'une légère élévation de l'ALAT durant les 3 derniers mois de l'étude chez deux des six chiens ayant reçu la dose la plus élevée ⁽¹⁾.

Des groupes de six singes rhésus ont reçu des doses de 0, 20, 40 et 80 mg/kg/jour de trazodone par gavage, pendant un an. Les seuls effets observés ont été une légère diminution de l'activité reliée à la dose administré et des tremblements chez trois singes ayant reçu la dose la plus élevée. Ces deux effets ont diminué au cours de l'étude ⁽¹⁾.

Études portant sur la reproduction

Un certain nombre d'études sur la reproduction ont été menées. Avec des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour, la fertilité et la reproduction en général n'ont pas été altérées chez le rat et la rate.

Avec 300 mg/kg, le poids de naissance des ratons était réduit de façon significative. Dans une étude menée chez le rat, on a administré des doses de 100 et de 210 mg/kg/jour par voie orale, respectivement du 10^e au 15^e jour et du 6^e au 15^e jour de la gestation. Dans une autre étude, on a administré de 150 à 450 mg/kg/jour par voie orale du 9^e au 14^e jour de la gestation. Seul un effet sédatif a été noté chez les rates après l'administration de 100 mg/kg. Les doses de 150 mg/kg et plus ont provoqué un accroissement de la sédation, une diminution de poids chez la mère et le fœtus, ainsi qu'un retard de l'ossification. L'administration de doses de 300 et de 450 mg/kg s'est traduite par une augmentation significative de la résorption et du nombre de morts fœtales, en plus d'un retard de croissance fœtale. De plus, on a observé des cas isolés de côtes ramifiées, de séparation de l'arc thoracique, d'hernie ombilicale et d'exencéphalie.

Les effets périnataux et postnataux de la trazodone, administrée à des doses pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg/jour, ont été évalués chez le rat. Les seuls effets notés ont été des poids de naissance et de sevrage réduits chez les portées du groupe ayant reçu la dose la plus élevée ⁽¹⁾.

Lorsque des doses d'environ 30 à 50 fois supérieures à la dose maximale humaine ont été administrées à des rats, il a été montré que la trazodone entraînait une augmentation de la résorption fœtale ainsi que d'autres effets néfastes sur le fœtus. Aussi, une augmentation du nombre des anomalies congénitales a été observée dans l'une des trois études effectuées sur le lapin avec des doses d'environ 15 à 50 fois supérieures à la dose maximale indiquée chez l'humain ⁽¹⁾, ⁽⁵⁾.

Études portant sur la carcinogénèse

Une étude portant sur la carcinogénèse chez le rat, d'une durée de deux ans, a été effectuée avec des doses de 0, 40 et 80 mg/kg/jour. Dans les deux groupes traités, un plus grand nombre de rates sont mortes plus tôt que dans le groupe témoin et la plupart des décès étaient reliés à la présence de tumeurs de l'hypophyse. Après 12, 13 et 14 mois de traitement, le taux de masses palpables

(tumeurs mammaires, kystes, etc.) a également augmenté dans les deux groupes. Les observations peuvent être liées aux effets que la trazodone a sur la sécrétion de prolactine. (L'administration aiguë a provoqué une augmentation des taux de prolactine dans le sang; l'administration prolongée n'a pas eu cet effet; par contre, le cycle de reconstitution n'a pas été évalué. Un neuroleptique, utilisé comme contrôle positif, a produit des résultats semblables.) La fréquence relative chez le mâle atteint de tumeurs de l'hypophyse a été inversée; cependant, les décès prématurés attribuables à des néphrites ou à d'autres causes peuvent avoir influencé ces observations ⁽¹⁾.

Toxicologie de la Contramid®

La Contramid® (phosphate de diamidon hydroxypropylique) est chimiquement identique à l'amidon modifié utilisé à des fins alimentaires. Cette classe d'amidons modifiés est largement utilisée depuis plus de 40 ans. Un examen des études de toxicité publiées, y compris sur ce type d'amidon, n'a mis en évidence aucun effet toxique.

À ce jour, la Contramid® a été administrée à plus de 2 700 sujets humains lors d'études cliniques (en tant que composant du produit médicamenteux testé). Les formules administrées quotidiennement aux patients sur des périodes allant jusqu'à un an, contenaient entre 117 et 364 mg de Contramid®. Aucun effet indésirable pouvant être attribué à la Contramid® n'a été rapporté.

RÉFÉRENCES

- (1) Bristol-Myers Squibb Canada (BMS). *Desyrel™ Product Monograph* . Octobre 2004.
- (2) Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Trazodone : *A review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety* . Médicaments 1981 ;21:401-429.
- (3) Jauch R, Kopitar Z, Prox A, Zimmer A. *Pharmakokinetik und stoffwechsel von trazodone beim menschen*. *Arzneim Forsch* 1976 ;26:2084-2089.
- (4) Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, Levitt RJ, Brullé C, Bouchard S, et al *Extended release trazodone in major depressive disorder: a randomized double-blind, placebocontrolled study*. *Psychiatry*. 2009; 6 (5) :20-33.
- (5) Bristol-Myers Squibb Company (BMS). *Desyrel® Prescribing Information*. Janvier 2005.

OLEPTRO est une marque déposée d'Angelini Pharma Inc. Contramid est une marque déposée de Labopharm Inc.

PARTIE III : INFORMATION À DESTINATION DES CONSOMMATEURS

^{Pr}OLEPTRO™

Caplets de 150 à 300 mg de chlorhydrate de trazodone

Cette notice est la partie III d'une "Monographie de produit" en trois parties publiée lorsqu'OLEPTRO™ a obtenu l'autorisation de mise sur le marché au Canada, et est spécialement conçue pour les consommateurs. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout à propos d'OLEPTRO™. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez la moindre question au sujet de ce médicament.

Veillez lire ces informations avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous avez déjà pris ce médicament auparavant. Conservez cette notice avec votre médicament au cas où vous auriez besoin de la lire à nouveau.

A PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Dans quels cas utiliser ce médicament ?

OLEPTRO™ (caplets de chlorhydrate de trazodone à libération prolongée) est un antidépresseur utilisé pour traiter les symptômes des troubles dépressifs majeurs (TDM) chez les adultes âgés de plus de 18 ans.

Comment ce médicament agit-il ?

On pense que la dépression est une maladie causée par le déséquilibre d'un produit chimique appelé sérotonine. OLEPTRO™ appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de la sérotonine 2A/2C et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSA). On pense qu'OLEPTRO™ exerce son effet en augmentant les concentrations de sérotonine dans le cerveau.

OLEPTRO™ est une formulation à libération prolongée conçue pour être efficace sur une période de 24 heures. Il peut s'écouler plusieurs semaines avant que vous commenciez à

ressentir une amélioration. Il est important que vous continuiez ce traitement suivant les instructions de votre médecin.

Dans quel cas ce médicament ne doit pas être utilisé :

Vous ne devez pas utiliser OLEPTRO™ si vous êtes allergique à la trazodone ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans le produit (voir **quels sont les ingrédients non médicinaux de ce médicament**). Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez une réaction allergique (par exemple éruption cutanée, urticaire) ou tout autre effet secondaire grave ou gênant.

Quel est le principe actif de ce médicament ?

Le chlorhydrate de trazodone.

Quels sont les ingrédients non médicinaux de ce médicament?

Phosphate de diamidon hydroxypropylique (Contramid MD), hypromellose, stéarylfumarate de sodium, dioxyde de silice colloïdale, oxyde de fer jaune (numéro CI 77492), oxyde de fer rouge (numéro CI 77491), talc, polyéthylène glycol 3350, polyalcool de vinyle, dioxyde de titane (numéro CI 77891), oxyde de fer noir (numéro CI 77499), gomme laque, éthanol, alcool isopropylique, alcool butylique normal, propylène glycol et hydroxyde d'ammonium.

Sous quelles formes posologiques ce médicament se présente-il ?

Les caplets d'OLEPTRO™ sont des caplets à libération prolongée et sont disponibles dans deux dosages : 150 mg et 300 mg. Les caplets sont rainurés des deux côtés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est important, avec ce type de médicament, que vous disiez à votre médecin, et ceci tout au long du traitement, comment vous vous sentez.

OLEPTRO™ ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou de troubles du comportement

Certains patients prenant ce type de

médicaments peuvent, en particulier lors des premières semaines ou lorsque les doses sont ajustées, ressentir une aggravation de leur état au lieu d'une amélioration ; ils peuvent, par exemple, éprouver une sensation inhabituelle d'agitation, des sentiments d'hostilité ou d'anxiété, avoir des pensées impulsives ou troublantes telles que vouloir s'infliger des blessures ou blesser autrui. Si vous-même ou une personne dont vous avez la charge, si vous êtes une aide à domicile, présentez de tels symptômes, veuillez consulter immédiatement votre médecin.

N'interrompez pas votre traitement avant d'avoir consulté votre médecin.

Avant d'utiliser OLEPTRO™ informez votre médecin ou votre pharmacien en cas :

- d'antécédents cardiaques, ou d'antécédents familiaux cardiaques, notamment de : maladie cardiaque, attaque cardiaque, arythmie (battements du cœur irréguliers), ou des antécédents familiaux de mort subite par arrêt cardiaque à un âge inférieur à 50 ans
- de maladies du foie.
- de maladies des reins.
- d'évanouissements ou d'étourdissement
- de perturbation électrolytique (p. ex., faible taux de potassium ou de magnésium dans le sang) ou d'affection qui pourraient conduire à des perturbations électrolytiques (p. ex., vomissements, diarrhées, déshydratation)
- de trouble de l'alimentation ou de régime strict
- de diabète, en particulier s'il est lié à des troubles nerveux
- de saignement anormal
- de trouble bipolaire
- de tension artérielle anormale
- de tumeur du sein
- de tumeur de l'hypophyse
- d'affection qui pourrait vous prédisposer au priapisme (érection douloureuse durant plus de 4 heures) telle que l'anémie falciforme, un myélome multiple ou la leucémie, ou en cas de malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une fibrose caverneuse, ou la maladie de La Peyronie)
- de prise de médicaments : médicaments prescrits ou non par votre médecin ou

médicaments naturels/à base de plantes (voir les interactions avec ce médicament)

- de grossesse ou de grossesse envisagée
- d'allaitement
- si vous êtes âgés de plus de 65 ans

Ne pas conduire de véhicule ou effectuer de tâches dangereuses pendant la prise d'OLEPTRO™.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il y a des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité des caplets d'OLEPTRO™, ou peuvent être à l'origine de certains effets secondaires s'ils sont pris en association avec OLEPTRO™.

La liste suivante comprend certains (mais pas tous) des médicaments qui peuvent interagir avec OLEPTRO™.

Les médicaments (ou traitements) qui peuvent interagir avec OLEPTRO™ comprennent :

- Acide acétylsalicylique (ASA)
- Alcool
- Anesthésiants pour des interventions chirurgicales
- Analgésiques pour soulager la douleur (p. ex., les opioïdes)
- Antiarythmiques (pour un rythme cardiaque irrégulier)
- Antibiotiques (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine, la moxifloxacine, la ciprofloxacine, etc.)
- Anticonvulsivants (p. ex., phénytoïne)
- Antidépresseurs autres que OLEPTRO
- Antifongiques (ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- Médicaments antihypertenseurs (pour une pression artérielle élevée)
- Anti-infectieux
- Antipsychotiques
- Médicaments contre l'asthme (p. ex., le formotérol, salmétérol)
- Barbituriques
- Coumarine
- Corticoïdes
- Digoxine ou phénytoïne
- Diurétiques
- Médicaments qui modifient le métabolisme du CYP3A4 (p. ex., le ritonavir, le kétoconazole, l'indinavir, l'itraconazole, carbamazépine),

- Médicaments pour traiter les nausées et les vomissements (p. ex., ondansétron, dolasétron, dompéridone)
- Thérapies par électrochocs
- Médicaments contre l'épilepsie
- Laxatifs ou lavements
- Produits naturels ou à base de plantes (p. ex., le millepertuis)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Pentamidine
- Médicaments sérotoninergiques (y compris ISRS, IRSN et les triptans) et les médicaments qui entravent le métabolisme de la sérotonine (y compris IMAO (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou la sélégiline
- Trazadone
- Warfarine

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament avec OLEPTRO™. N'oubliez pas de mentionner toute prise de drogue, quelle qu'elle soit.

Éviter de consommer du pamplemousse, du jus de pamplemousse, ou tout produit contenant de l'extrait de pamplemousse en prenant OLEPTRO™.

Ne buvez pas d'alcool pendant votre traitement avec OLEPTRO™.

Utilisation appropriée de ce médicament

Dose recommandée chez l'adulte :

Les caplets à libération prolongée d'OLEPTRO™ sont conçus pour qu'une seule prise par jour soit nécessaire. Les caplets sont à prendre par voie orale chaque jour à la même heure, avant le coucher, avec un estomac vide.

La dose initiale recommandée d'OLEPTRO™ est de 150 mg/jour. Votre médecin peut vous recommander d'augmenter la dose de 75 mg/jour tous les trois jours (c'est-à-dire prendre 225 mg/jour à partir du 4ème jour du traitement). La dose maximale ne doit pas dépasser 375 mg/jour.

OLEPTRO™ doit être avalé entier ou cassé en 2 le long de la ligne de division. **Les caplets à**

libération prolongée d'OLEPTRO™ ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Pour sectionner les caplets correctement et facilement, maintenez le caplet entre vos pouces et vos index à proximité de la rainure du caplet. Puis avec la rainure du caplet face à vous, appliquez une pression pour séparer les deux segments du caplet.

Vous devez suivre avec soin les doses prescrites par votre médecin. Ne dépassez jamais la dose prescrite.

Arrêt d'OLEPTRO™

Il est important que vous N'arrêtiez PAS de prendre ces médicaments sans consulter d'abord votre médecin. Pour plus d'informations voir la section **EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE À LEUR SUJET.**

Personnes âgées (plus de 65ans) :

Si vous êtes âgé de plus de 65 ans, votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible.

Surdosage :

En cas de surdosage, contactez le centre anti-poison le plus proche, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Ne prenez pas plus d'une dose par jour. Si vous oubliez une dose, ne doublez pas la dose suivante. Ne prenez pas une dose durant la journée pour compenser la dose oubliée ; reprenez le schéma posologique usuel : une dose le soir avant le coucher.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE À LEUR SUJET

Comme tout médicament, OLEPTRO™ peut causer des effets secondaires. Chez la plupart des patients, les effets secondaires sont mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves. Certains de ces effets secondaires peuvent être liés à la dose prise. Consultez votre médecin si vous ressentez un effet secondaire quel qu'il soit . Il est peut être nécessaire de réajuster la dose.

Les effets secondaires d'OLEPTRO™ les plus fréquents sont :

- Céphalées
- Somnolence
- Bouche sèche
- Vertiges
- Nausées
- Sédation
- Épuisement
- Diarrhées
- Constipation
- Douleur au dos
- Vision trouble

Ceci n'est pas une liste exhaustive des effets indésirables. Si vous ressentez des effets inattendus en prenant OLEPTRO™, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Symptômes de sevrage

Même si vous ressentez des effets secondaires, contactez votre médecin avant d'arrêter la prise ou de réduire la dose d'OLEPTRO™. Des symptômes de sevrage, notamment l'anxiété, l'agitation et des troubles du sommeil ont été observés avec l'utilisation de la trazodone. Avertissez immédiatement votre médecin si vous ressentez ces symptômes ou tout autre symptôme inhabituel. Votre médecin peut ajuster la posologie d'OLEPTRO™ pour atténuer les symptômes.

Effet sur l'hormone prolactine

Chez les femmes, les médicaments de ce type peuvent modifier la régularité des règles ou provoquer des écoulements de lait maternel même si elles ne sont pas enceintes et n'allaitent pas. Chez un certain nombre d'hommes, après un traitement prolongé, il peut y avoir une diminution de la fonction sexuelle ainsi qu'une augmentation du volume de la poitrine. Avertissez votre médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET QUE FAIRE À LEUR SUJET

Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou de troubles du comportement

Certains patients prenant ce type de médicaments peuvent, en particulier lors des

premières semaines ou lorsque les doses sont ajustées, ressentir une aggravation de leur état au lieu d'une amélioration ; ils peuvent, par exemple, éprouver une sensation inhabituelle d'agitation, des sentiments d'hostilité ou d'anxiété, avoir des pensées impulsives ou troublantes telles que vouloir s'infliger des blessures ou blesser autrui. Si cela vous arrivait, consultez immédiatement votre médecin. N'interrompez pas votre traitement avant d'avoir consulté votre médecin. Voir aussi la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

D'autres effets secondaires peuvent apparaître, tels que :

Des battements de cœur très forts, le cœur qui s'emballe, des bourdonnements d'oreilles, des vomissements, de la faiblesse, de l'anxiété, des troubles de l'attention, une sensation de picotement, une raideur musculo-squelettique, une dysfonction érectile (chez les hommes), des tremblements, des bouffées de chaleur, des maux de gorge, des modifications du taux de sucre dans le sang, une diminution de l'appétit, des modifications de la perception du goût, de la transpiration, de l'agitation, de la nervosité, une impériosité urinaire, des envies d'uriner anormalement fréquentes, de la confusion, des troubles de mémoire, des règles douloureuses.

Effets sur les nouveau-nés

Des nouveau-nés dont les mères ont pris certains antidépresseurs, tels qu'OLEPTRO™ au cours de la grossesse présentent des difficultés à respirer et à s'alimenter, sont agités et pleurent constamment. Dans la plupart des cas, l'antidépresseur a été pris au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes normalement disparaissent avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente l'un de ces symptômes, contactez votre médecin dès que possible.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET QUE FAIRE À LEUR SUJET				
Symptômes / effets		Informez votre médecin ou votre pharmacien		Appelez les services médicaux d'urgence
		Seulement en cas de symptômes graves	Dans tous les cas	
Courant	Pression artérielle basse : Vertiges, étourdissements,		X	

Peu courant	Évanouissements			X
Rare	Érection douloureuse qui se prolonge plus de 4 heures			X
	Mouvements involontaires du corps ou du visage		X	
Voir effets secondaires et quoi faire à leur sujet	Réactions allergiques, rougeurs, urticaire, démangeaisons, gonflement des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer, éruptions cutanées)			X*
Inconnu	Ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions		X	
	Faible taux de sodium dans le sang (symptômes : fatigue, faiblesse ou confusion associées à une douleur, une raideur ou une mauvaise coordination des muscles)		X	
	Manie/ hypomanie (humeur euphorique ou irritable, diminution du besoin de sommeil, accélération du rythme de la pensée)		X	
voir mises en garde et précautions d'emploi	Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux		X	
	Pensées morbides ou suicidaires			X
Symptômes / effets	Crise d'épilepsie (perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables)			X*
	Syndrome sérotoninergique (une combinaison de la plupart ou de l'ensemble des symptômes suivants : confusion, agitation, sueurs, tremblements, spasmes musculaires, hallucinations, battements cardiaques rapides)			X*
	Symptômes d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, des palpitations ou un rythme cardiaque accéléré, des évanouissements, ou des crises d'épilepsies			X*

Inconnu	Incapacité d'uriner		X	
	Akathisie (sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger)		X	
	Selles foncées d'aspect goudronneux		X	
Voir effets secondaires et quoi faire à leur sujet	Mal de gorge, fièvre, sensation de malaise général		X	

* Arrêtez la prise du médicament; ne prenez pas la dose suivante. Appelez les services médicaux d'urgence

STOCKAGE

OLEPTRO™ doit être stocké à température ambiante (15° C à 30° C) et conservé à l'abri de l'air et de la lumière.

N'utiliser pas les caplets d'OLEPTRO™ après la date d'expiration. Tous médicaments périmés doivent être rapportés à votre pharmacien.

Conservez ce médicaments (et tous les médicaments) dans un endroit sûr hors de la portée des enfants.

SIGNALER DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Signalez les en ligne sur le site : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Appelez sans frais le 1-866-234-2345
- Remplissez un formulaire de signalement Canada Vigilance et :
 - Renvoyer le par télécopieur sans frais le 1-866 - 678-6789, ou
 - par courrier à : Canada Vigilance Program
Health Canada
Postal Locator 0701D
Ottawa, Ontario K1A 0K9

On peut trouver des étiquettes pré-affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sur le site internet canadien MedEffect™ www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin d'informations relatives à la gestion des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de santé. Le Canada Programme Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, destinée aux professionnels de la santé peuvent être trouvés sur :
[Http://www.website.document](http://www.website.document) ou en contactant le mandataire, Angelini Pharma Inc, sur :1-800-XXX-XXXX

Cette notice a été préparée par Angelini Pharma Inc. 8322 Helgerman Court, Gaithersburg, MD 20877 USA

Importé par :

OLEPTRO est une marque déposée d' Angelini Pharma Inc. Contramid est une marque déposée de Labopharm Inc.

© 2013 Angelini Pharma Inc.

Dernière révision : 07 octobre 2014