

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**pms-TRAZODONE**

Comprimés de chlorhydrate de trazodone, USP
50 mg, 75 mg et 100 mg

Antidépresseur

PHARMASCIENCE INC.
6111 Avenue Royalmount, Bureau 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de la présentation: 182422

Date de révision:
15 avril 2015

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III: INFORMATION À DESTINATION DES CONSOMMATEURS	24

^{Pr}pms-TRAZODONE

Comprimés de chlorhydrate de trazodone, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 50 mg, 75 mg et 100 mg	Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, FD&C jaune n°6 (50 et 75 mg seulement), lactose monohydrate, phosphate de calcium dibasique et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

pms-TRAZODONE (chlorhydrate de trazodone) est indiqué dans le traitement symptomatique des troubles dépressifs.

Gériatrie (> 65 ans) :

pms-TRAZODONE doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Populations particulière.**

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de pms-TRAZODONE chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. pms-TRAZODONE est contre-indiqué chez cette population

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à la trazodone ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Pédiatrie : Données d'études cliniques contrôlées contre placebo

- Des analyses d'essais cliniques sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs récents, issues d'études cliniques contrôlées 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 des essais 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, 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.

La FDA a réalisé une méta-analyse des études cliniques contrôlées contre placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes âgés de 18 à 24 ans et présentant des troubles psychiatriques : cette étude a montré une augmentation des comportements suicidaires avec les antidépresseurs comparativement au placebo.

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.

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

Il est déconseillé d'utiliser pms-TRAZODONE durant la première phase de récupération après un infarctus du myocarde. pms-TRAZODONE 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 : La trazodone est associée à l'allongement de l'intervalle QT/QTc (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles cardiaques, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Des épisodes de torsade de pointes, des tachycardies ventriculaires, et des cas de mort subite 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 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 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, événements neurologiques aigus (par ex., hémorragies intracrâniennes ou sous-arachnoïdiennes, attaques, traumatismes intracrâniens); déficits nutritionnels (p. ex., troubles de l'alimentation, régimes extrêmes); diabètes sucrés; neuropathies végétatives.

L'emploi concomitant du pms-TRAZODONE 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. L'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de pms-TRAZODONE est déconseillé. Dans le cas échéant, une dose plus faible de pms-TRAZODONE doit être envisagée.

Lorsque des médicaments qui prolongent l'intervalle 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.

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.

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 mises en garde et les précautions suivantes sont classés par ordre alphabétique du système ou classe d'organe.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir **TOXICOLOGIE** : données chez l'animal.

Maladies cardio-vasculaires

La trazodone 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.

Dépendance/Tolérance

Bien que le potentiel de la trazodone à engendrer une dépendance n'ait pas été systématiquement étudié, aucun signe de comportement toxicomaniaque 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.

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 dans des conditions appropriés. Des expériences effectuées sur des cultures de tissus *in vitro* 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.

Système Génito-urinaire

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Priapisme.**

Hématologie

Saignements anormaux

L'utilisation de médicaments qui interfèrent avec la recapture de la sérotonine, y compris pms-TRAZODONE, peut augmenter le risque d'événements hémorragiques en provoquant une agrégation plaquettaire anormale. L'usage concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque. Les rapports de cas et les études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohortes) ont démontré qu'il existait un lien entre l'usage de médicaments interférant avec la recapture de la sérotonine et la survenue de saignements digestifs. Les événements hémorragiques liés à l'utilisation des ISRS et des IRSN se sont présentés sous diverses formes : ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies, allant jusqu'à des hémorragies engageant le pronostic vital. Les patients doivent être mis en garde contre le risque de saignement lié à une utilisation concomitante de pms-TRAZODONE et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments pouvant avoir une répercussion sur la coagulation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). La prudence est conseillée pour les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou des affections prédisposantes (par exemple, la thrombocytopénie).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

pms-TRAZODONE n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique et doit être utilisée avec précaution chez cette population.

Interactions avec les médicaments qui modifient le métabolisme du CYP3A4

L'emploi concomitant de pms-TRAZODONE avec des inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques en trazodone (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 de pms-TRAZODONE est déconseillé. Dans le cas échéant, une dose plus faible de pms-TRAZODONE doit être envisagée.

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. 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.

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**).

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. La trazodone doit être interrompu si le nombre de globules blancs ou le nombre absolu de neutrophiles tombe au-dessous de la normale.

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 ou neuroleptiques et antipsychotiques. Comme ces syndromes peuvent mettre en danger la vie du patient, le traitement par pms-TRAZODONE 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 (confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire et le coma). Un traitement symptomatique de soutien doit être mis en œuvre. En raison du risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome neuroleptique malin, pms-TRAZODONE 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**).

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. Comme avec les autres antidépresseurs, le traitement par pms-TRAZODONE doit être débuté prudemment chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou chez les patients ayant une épilepsie instable. Le traitement doit être interrompu chez tout patient développant des crises convulsives ou présentant une augmentation de la fréquence des crises convulsives.

Perturbations des capacités mentales ou physiques

Puisque la trazodone peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour accomplir des tâches pouvant être dangereuses, comme conduire une automobile ou faire fonctionner une machine.

Il faut avertir le patient de ne pas s'engager dans de telles activités en cas de gêne fonctionnelle jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement sûrs que pms- TRAZODONE ne les affecte pas.

Dépresseurs du SNC

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

Trouble psychiatrique

Suicide

La possibilité d'une tentative de suicide est inhérente à la plupart des troubles dépressifs majeurs 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. 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 : APPARITION POSSIBLE DE MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION**).

Activation d'un état maniaque/hypomaniaque

pms-TRAZODONE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie et la prise du médicament doit être interrompue chez tout patient entrant en phase maniaque. Le tableau clinique initial d'un trouble bipolaire peut être une dépression. Les patients atteints de troubles bipolaires peuvent présenter un risque accru d'épisodes maniaques quand ils sont traités avec des antidépresseurs en monothérapie. La décision d'entreprendre ou non un traitement symptomatique de la dépression doit être prise uniquement après une évaluation adéquate du patient, afin de déterminer s'il est exposé à des risques de troubles 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. L'arrêt de pms-TRAZODONE doit être envisagé chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique. Une intervention médicale appropriée doit être entreprise. Les symptômes peuvent inclure : céphalées, troubles de la concentration, altération de la mémoire, état confusionnel, faiblesse et agitation pouvant provoquer des chutes.

Insuffisance rénale

pms-TRAZODONE n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale et doit être utilisée avec précaution chez cette population.

Fonction sexuelle/Reproduction

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Priapisme**.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Lors de deux études sur le rat, il a été démontré que la 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 a 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. pms-TRAZODONE 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 par chlorhydrate de trazodone 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 ou peu après la délivrance (< 24 heures). En prescrivant le pms-TRAZODONE à une femme enceinte durant le troisième trimestre de la grossesse, le médecin doit soigneusement peser les risques et les avantages potentiels du traitement.

Femmes allaitantes :

La trazodone et ses métabolites ont été trouvés dans le lait chez les animaux allaitants; elle ne doit pas être administrée aux femmes qui allaitent à moins que les avantages potentiels justifient les risques éventuels encourus par l'enfant.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de pms-TRAZODONE chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. pms-TRAZODONE ne doit être utilisé chez cette population.

Gériatrie (> 65 ans) :

La trazodone doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés et une diminution des doses de charge et d'entretien doit être envisagée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les patients âgés recevant des antidépresseurs peuvent être exposés à un risque accru d'hyponatrémie, significatif sur le plan clinique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants sont classés par ordre alphabétique du système ou classe d'organe.

Troubles du système sanguin et lymphatique : Dyscrasie sanguine (agranulocytose, leucopénie, anémie)

Troubles cardiaques : hypotension et syncopes orthostatiques, hypertension artérielle, tachycardies, bradycardies, palpitations, essoufflement, apnées, arythmies (incluant torsade de pointes, contractions ventriculaires prématurées isolées (PVC), des bigéminismes ventriculaires, tachycardies ventriculaires), intervalle P-R prolongé, fibrillations auriculaires, infarctus du myocarde, arrêts cardiaques et bloc de conduction.

Troubles endocriniens : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Troubles gastro-intestinaux : Nausées, vomissements, bouche sèche, salivation accrue, constipation, diarrhées, dyspepsie, douleur à l'estomac, gastro-entérite, iléus paralytique.

Système génito-urinaire : Priapisme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), diminution et, plus rarement, augmentation de la libido, éjaculation rétrograde, inhibition de l'éjaculation, irrégularités menstruelles.

Affections hépato-biliaires : Anomalies de la fonction hépatique (incluant jaunisse et lésions hépatocellulaires), cholestase intrahépatique.

Troubles du système immunitaire: Réactions allergiques incluant éruptions cutanées, démangeaisons, œdème et, rarement, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, modifications des enzymes hépatique, angéite leucocytoclasique, éruptions maculopapuleuses purpurique, photosensibilité, fièvre, ictère par obstruction.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyponatrémie, perte de poids, anorexie, augmentation de l'appétit.

Troubles du système nerveux : Syndrome sérotoninergique, convulsion, syndrome malin des neuroleptiques, sensation vertigineuse, étourdissements, céphalées, somnolence, agitation, diminution de la vigilance, tremblements, vision trouble, troubles de la mémoire, myoclonie, aphasie, paresthésies, dystonie, goût bizarre.

Troubles psychiatriques : Idées suicidaires ou comportement suicidaire, état confusionnel, insomnie, désorientation, manie, anxiété, nervosité, agitation (très occasionnellement s'aggravant jusqu'au délire), délire, réaction agressive, hallucinations, cauchemars, syndrome de sevrage.

Troubles respiratoire : Congestions nasales, dyspnées.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Éruptions cutanées, prurit, hyperhidroses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament- médicament

Inhibiteurs et inducteurs du CYP 3A4

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 pour 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. Si la trazodone est utilisée en association avec un puissant inhibiteur du CYP3A4, une dose plus faible de trazodone doit être envisagée.

On prévoit que l'allongement de l'intervalle QT/QTc par pms-TRAZODONE 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, l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et l'amiodarone. L'emploi concomitant de ces médicaments avec pms-TRAZODONE est déconseillé. Dans le cas échéant, pms-TRAZODONE doit d'abord être administré à de faibles doses et les patients doivent être surveillés étroitement.

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.

Médicaments qui prolongent le QTc

L'utilisation concomitante de pms-TRAZODONE avec un autre médicament qui allonge le QTc est déconseillée. Dans le cas échéant, pms-TRAZODONE 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 QTc ou aux torsades de pointes incluent, mais ne sont pas limités à, les exemples donnés dans la liste suivante. La classe de médicament est indiquée si des membres de la classe ont provoqués l'allongement du QTc ou des torsades de pointes :

Classe IA antiarythmiques (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide); Classe III antiarythmiques (p. ex., l'amiodarone, sotalol, ibutilide); Classe IC antiarythmiques (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., la chlorpromazine, pimozide, halopéridol, droperidol, ziprasidone); antidépresseurs (p. ex., ISRS, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tetracycliques 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 (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).

Médicaments ayant un effet sur les électrolytes

Il est déconseillé d'utiliser pms-TRAZODONE avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes, tels que: 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, pms-TRAZODONE doit d'abord être administré à de faibles doses et les patients doivent être surveillés étroitement.

Digoxine and Phénytoïne

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, pms-TRAZODONE 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 de pms-TRAZODONE et le début d'un traitement avec un inhibiteur de la MAO. La prudence est conseillée lorsque pms-TRAZODONE 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: 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 : Saignements anormaux).

Warfarine

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 déprimeurs du SNC et les patients doivent en être avertis.

Anesthésiques généraux

On en sait peu sur l'interaction entre la trazodone et les anesthésiques généraux. Comme précaution, pms-TRAZODONE doit être interrompu aussi longtemps qu'il est cliniquement possible avant une intervention chirurgicale non urgente.

Interactions du médicament avec des traitements non médicamenteux

Thérapie électroconvulsive (TEC) : L'efficacité et l'innocuité de l'utilisation concomitante de pms-TRAZODONE et des TEC n'ont pas été étudiées.

Interactions du médicament avec les aliments

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 pms-TRAZODONE en raison du pouvoir potentiel d'inhibition du CYP3A4 qui conduirait à une augmentation des concentrations plasmatiques en trazodone.

Interactions médicament-herbe médicinale

Il existe des interactions pharmacodynamiques entre la trazodone et le millepertuis, qui peuvent entraîner une augmentation des effets indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Troubles neurologiques; Syndrome sérotoninergique).

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

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

Effets au médicament sur le style de vie

La trazodone peut augmenter la réponse à l'alcool et à d'autres déprimeurs du SNC et les patients doivent en être avertis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut instaurer le traitement à une faible dose et l'augmenter graduellement. Il faut se rappeler qu'il peut y avoir un décalage de la réponse thérapeutique. Habituellement, l'augmentation rapide de la dose ne réduit pas ce décalage et peut contribuer à l'augmentation de la fréquence des effets secondaires.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

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

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. Pendant un traitement de maintien prolongé, les doses doivent être maintenues aux concentrations efficaces les plus faibles possibles.

Arrêt du traitement

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

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie (< 18 ans)

pms-TRAZODONE est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

SURDOSAGE

Des décès dus à un surdosage ont été observés principalement lorsque les patients avaient ingéré d'autres déprimeurs du SNC avec la trazodone (alcool; hydrate de chloral; diazépam; amobarbital; chlordiazépoxyde; ou 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, des modifications de l'ECG (incluant des allongements de l'intervalle QTc 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. 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec
le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 de la recapture 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.

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 a 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

Absorption :

Le chlorhydrate de trazodone est rapidement absorbé après l'administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes de 30 à 120 minutes après la prise du médicament. L'ingestion d'aliments peut quelque peu retarder l'absorption du médicament et peut augmenter la quantité de médicament absorbée.

Distribution :

In vitro, avec des concentrations obtenues avec les doses thérapeutiques recommandées, 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, en un métabolite actif, mCPP, par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). 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.

Élimination :

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

Populations spéciales et Conditions

Pédiatrie (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité de la trazodone n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : pms-TRAZODONE doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique : pms-TRAZODONE n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique et doit être utilisée avec précaution chez cette population.

Insuffisance rénale: pms-TRAZODONE n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale et doit être utilisée avec précaution chez cette population.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

50 mg : Chaque comprimé de couleur saumon, rond, biconvexe portant l'inscription « TRAZO » par-dessus « 50 » sur un côté et une ligne sécable de l'autre, contient 50 mg de chlorhydrate de trazodone équivalent à 45.5 mg de trazodone de base, et les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline croscarmellose de sodium, FD&C jaune n°6, lactose monohydrate, phosphate de calcium dibasique et stéarate de magnésium. Disponible en flacons de PEHD de 100, 250 et 500.

75 mg : Chaque comprimé de couleur saumon, rond, biconvexe portant l'inscription « TRAZO » par-dessus « 75 » sur un côté et rien de l'autre, contient 75 mg de chlorhydrate de trazodone équivalent à 68.25 mg de trazodone de base, et les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline croscarmellose de sodium, FD&C jaune n°6, lactose monohydrate, phosphate de calcium dibasique et stéarate de magnésium. Disponible en flacons de PEHD de 100, 250 et 500.

100 mg : Chaque comprimé de couleur blanche, rond, biconvexe portant l'inscription « TRAZO » par-dessus « 100 » sur un côté et une ligne sécable de l'autre, contient 100 mg de chlorhydrate de trazodone équivalent à 91 mg de trazodone de base, et les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline croscarmellose de sodium, phosphate de calcium dibasique et stéarate de magnésium. Disponible en flacons de PEHD de 100 et 500.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

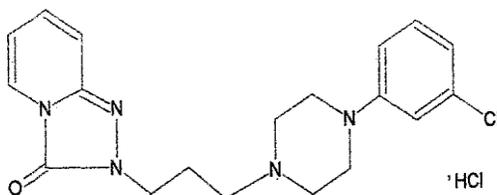
Nom propre: Chlorohydrate de trazodone

Nom chimique: 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: 408.32 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

Description:

Cristaux blanc et inodore (plaques) avec un gout amer. Le point de fusion de la base de trazodone libre est de 96°C. Le sel de chlorohydrate fond en se décomposant entre 222 et 228°. Lors d'une décomposition sous vide, un point de fusion entre 231° et 232.5°C est reporté. Le chlorohydrate de trazodone est peu soluble dans le chloroforme et l'eau. Le pKa relevé dans 50% d'éthanol est de 6,14. Cette valeur a été déterminé par potentiométrie en une électrode en verre et au calomel.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité a été effectuée entre deux formulations différentes de comprimés de chlorhydrate de trazodone. L'étude comparait une dose de 100 mg (2 comprimés de 50 mg) de pms-TRAZODONE (comprimé de chlorhydrate de trazodone) fabriqué par Pharmascience inc. versus DESYREL^{MD} (comprimé de chlorhydrate de trazodone) fabriqué par Bristol inc. administré à 14 volontaires sains. Les données pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau suivant:

Trazodone (2 x 50 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test *	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 95%
ASC _{0T} (ng.hr/mL)	7944.82 8400.95 (31.13)	7854.34 8454.81 (37.02)	101.0%	92.8-109.9
ASC _{0t} (ng.hr/mL)	8680.56 9102.16 (30.96)	8544.95 9138.98 (35.56)	101.59%	---
C _{max} (ng/mL)	1325.20 1384.63 (32.26)	1145.81 1196.70 (32.26)	116.2%	100.1-134.8
T _{max} § (heures)	0.85 (84.81)	1.65 (62.21)	----	---
T _{1/2e} ¶ (heures)	6.17 (29.10)	6.08 (25.60)	----	---

*: Comprimés de pms-TRAZODONE (chlorhydrate de trazodone) par Pharmascience inc.

†: Comprimés de DESYREL^{MD} (chlorhydrate de trazodone) fabriqués par Bristol inc. ont été achetés au Canada.

§: Exprimés sous forme de médiane (étendue) seulement

¶: Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le profil pharmacologique de la trazodone diffère de manière significative de celui des autres agents psychopharmacologiques connus.

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 de la recapture 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 monoamineoxydase.

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'oxotrimorine, 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.

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	Espèces			
	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 été 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.

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.

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.

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. 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.

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 liée 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.

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 postnatals 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.

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.

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 palpable (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

RÉFÉRENCES

1. Gerner, R. et al: Treatment of Geriatric Depression with Trazodone, Imipramine and Placebo: A Double-Blind Study. J. of Clinical Psychiatry. Volume 41, No. 6: 216-220, 1980.
2. Feighner, John P.: Trazodone, A Triazolopyridine Derivative, in Primary Depressive Disorder. J. of Clinical Psychiatry. Volume 41, No. 7: 250-255, 1980.
3. Gamble Donald E. and Peterson Linda G. : Trazodone Overdose: Four Years of Experience From Voluntary Reports. J. of Clinical Psychiatry. Volume 47, No. 11: 544-546, 1986.
4. Monographie de produit canadienne de DESYREL^{MD}, Bristol-Myers Squibb Canada. Révisé le 29 octobre 2004. Numéro de contrôle : 094864.

PARTIE III: INFORMATION À DESTINATION DES CONSOMMATEURS

^{Pr} pms-TRAZODONE Comprimés de chlorhydrate de trazodone, USP

Cette notice est la partie III d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée lorsque pms-TRAZODONE 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 de pms-TRAZODONE. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez la moindre question au sujet de ce médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

pms-TRAZODONE (chlorhydrate de trazodone) est un antidépresseur utilisé pour traiter les symptômes des troubles dépressifs chez les adultes âgés de plus de 18 ans.

Les effets de ce médicament :

pms-TRAZODONE appartient au groupe de médicaments appelés antidépresseurs. On estime que la dépression est causée par un déséquilibre entre certaines substances chimiques naturellement présentes dans le cerveau. pms-TRAZODONE agit en corrigeant ce déséquilibre pour l'une des substances chimiques (la sérotonine). Cela peut aider à soulager les symptômes physiques et émotionnels de la dépression.

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

Vous ne devez pas utiliser pms-TRAZODONE si :

- vous êtes allergique à la trazodone ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans le produit (voir Les ingrédients non médicinaux sont).

L'ingrédient médicinaux est :

Le chlorhydrate de trazodone

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon prégélinifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, lactose monohydrate, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, et ce qui suit :

50 mg et 75 mg contient aussi : FD&C jaune n°6.

Les formes posologiques sont :

Comprimés: 50 mg, 75 mg et 100 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

pms-TRAZODONE ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

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.

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 Apparition ou aggravation d'une sensation d'agitation, des sentiments d'hostilité ou d'anxiété, ou avoir des pensées suicidaires ou de vouloir blesser autrui. Des pensées et actions suicidaires peuvent survenir dans tous les groupes d'âge, mais sont plus probables chez les patients âgés de 18 à 24 ans. Si cela devait vous arriver ou arriver à quelqu'un de votre entourage, **parlez-en immédiatement à votre médecin.** La surveillance étroite par un médecin est nécessaire dans ce cas. **N'interrompez pas votre traitement avant d'avoir consulté votre médecin.**

AVANT d'utiliser pms-TRAZODONE 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 coeur 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 ou d'allaitement
- si vous êtes âgés de plus de 65 ans

Ne conduisez pas un véhicule ou n'opérez pas pas de machines ou d'outils tant que vous n'avez pas éprouvé quels effets le pms-TRAZODONE a sur vous.

Effets sur les nouveau-nés

Des nouveau-nés dont les mères ont pris certains antidépresseurs, tels de la trazodone 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.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il y a des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité de pms-TRAZODONE, ou peuvent être à l'origine de certains effets secondaires s'ils sont pris en association.

La liste suivante comprend certains (mais pas tous) des médicaments qui peuvent interagir avec pms-TRAZODONE:

- Médicaments antidépresseurs, tel que les ISRS, les IRSN, certains antidépresseurs tricycliques, médicament utilisé pour traiter la schizophrénie (p. ex. olanzapine, risperidone), ou la dépression bipolaire (p. ex. lithium).
- Médicaments qui affectent la sérotonine comme le lithium, médicament contenant de la tryptophane, le millepertuis, les triptans (utilisé pour la traiter la migraine)
- Médicaments qui modifient le métabolisme du CYP3A4 (p. ex., le ritonavir, le kétoconazole, l'indinavir, l'itraconazole, la carbamazépine)
- Analgésiques pour soulager la douleur (p. ex., les opioïdes).
- Médicaments qui pourrait affecter la coagulation sanguine et augmenter les saignements tel que l'aspirine, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. ibuprofène), warfarine.
- Antibiotiques et antifongiques comme la clarithromycine, l'érythromycine, la ciprofloxacine, le kétoconazole, le fluconazole
- Certains médicament pour le coeur pour traiter pouls irrégulier, pression artérielle élevé, diurétiques (pilules d'eau), digoxine
- Barbituriques
- Phénytoïne
- Médicaments pour traiter les nausées et les vomissements (p. ex., ondansétron, dolasétron, dompéridone)
- Laxatifs ou lavements
- Pentamidine

Éviter de consommer du pamplemousse, du jus de pamplemousse, ou tout produit contenant de l'extrait de pamplemousse en prenant pms-TRAZODONE.

Ne buvez pas d'alcool pendant votre traitement avec pms-TRAZODONE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est très important que vous preniez votre médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Ne dépassez jamais la dose prescrite.

pms-TRAZODONE devrait être pris peu de temps après un repas ou une collation légère.

Dose habituelle chez l'adulte :

- 150 à 200 mg/jour, fractionnée en deux ou trois prises.

- Cette dose peut être augmentée par paliers de 50 mg, habituellement jusqu'à 300 mg/jour en doses fractionnées.

Personnes âgées (65 ans et plus) :

Les doses ne devraient pas dépasser la moitié de la dose recommandée chez l'adulte.

Arrêt du médicament :

Continuer de prendre pms-TRAZODONE aussi longtemps que recommandé par votre médecin. N'arrêtez pas soudainement ou changer la dose de votre médicament sans en parler à votre médecin avant. Voir la section EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET QUE FAIRE À LEUR SUJET pour de plus amples informations.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de pms-TRAZODONE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser pour la dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout autre médicament, pms-TRAZODONE peut causer des effets secondaires, bien qu'ils n'affectent pas tout le monde. Pour la majorité des patients, ces derniers peuvent être bénins et passagers. Toutefois, certains peuvent être graves. Consultez votre médecin si vous éprouvez des effets secondaires qui vous inquiètent, car il est possible qu'il faille adapter la dose de médicament.

Les effets secondaires de pms-TRAZODONE les plus fréquents sont :

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

D'autres effets secondaires peuvent apparaître, tels que:

Des battements de cœur très forts, le cœur qui s'emballer, 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.

Ceci n'est pas une liste exhaustive des effets indésirables. Si vous développez tous effet inattendu ressenti lors de la prise de pms-TRAZODNE, veuillez communiquer avec votre médecin.

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.

Symptômes de sevrage

Même si vous ressentez des effets secondaires, contactez votre médecin avant d'arrêter la prise ou de réduire la dose de pms-TRAZODONE. 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 de pms-TRAZODONE pour atténuer les symptômes.

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

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inconnu	Réactions allergiques, rougeurs, urticaire, démangeaisons, gonflement des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer)			✓
	Ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions		✓	
	Faible taux de sodium dans le sang (symptômes : fatigue, faiblesse ou confusion associées à une douleur, une raideur ou une mauvaise coordination des muscles)		✓	
	Manie/hypomanie (humeur euphorique ou irritable, diminution du besoin de sommeil, accélération du rythme de la pensée)		✓	
	Convulsions			✓

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

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Pression artérielle basse, vertiges, étourdissements.		✓	
Peu fréquent	Évanouissements			✓
Rare	Érection douloureuse qui se prolonge plus de 4 heures			✓
	Mouvements involontaires du corps ou du visage		✓	
	Incapacité d'uriner		✓	

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

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inconnu	Syndrome sérotoninergique (une combinaison de la plupart ou de l'ensemble des symptômes suivants : confusion, agitation, sueurs, tremblements, spasmes musculaires, hallucinations, battements cardiaques rapides)			✓
	Symptômes d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, des palpitations ou un rythme cardiaque accéléré, des évanouissements,			✓
	Akathisie (sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger)		✓	
	Selles foncées d'aspect goudronneux		✓	
	Mal de gorge, fièvre, sensation de malaise général		✓	
Voir Mises en gardes et précautions	Pensées morbides ou suicidaires			✓
	Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux		✓	

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

N'utiliser pas pms-TRAZODONE après la date d'expiration. Tous médicaments périmés doivent être rapportés à votre pharmacien.

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet) (www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789

- Adresse postale : Programme Canada
Vigilance

Santé Canada

Indice de l'adresse : 0701E

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet) (www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Pharmascience inc.
Montréal Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision : 15 avril 2015