

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr** AMITRIPTYLINE

(chlorhydrate d'amitriptyline, USP)

Comprimés de 10 mg, 25 mg et 50 mg

Antidépresseur



Sivem Produits Pharmaceutiques ULC  
4705 rue Dobrin  
Saint-Laurent, Québec  
Canada H4R 2P7  
[www.sivem.ca](http://www.sivem.ca)

Date de rédaction :  
Le 03 février 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 191591

## MODE D'ACTION

Le chlorhydrate d'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique doté de propriétés sédatives. On ignore quel est son mécanisme d'action chez l'homme. L'amitriptyline inhibe l'action de la pompe membranaire responsable du recaptage des neurotransmetteurs aminés tels que la norépinéphrine et la sérotonine, ce qui accroît leur concentration dans la fente synaptique des neurones du cerveau. L'amitriptyline possède des propriétés anticholinergiques prononcées et produit des modifications de l'ÉCG ainsi que des effets semblables à ceux de la quinidine sur le cœur (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Elle abaisse également le seuil de convulsions et produit des changements du tracé ÉEG et de la structure du sommeil.

L'amitriptyline est absorbée d'emblée après administration par voie orale, à la suite de quoi elle est rapidement métabolisée. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre varient grandement d'un sujet à l'autre, disparité qui peut être déterminée par des facteurs génétiques. L'amitriptyline est excrétée principalement dans l'urine, en majeure partie sous forme de métabolites, mais une petite quantité se retrouve également dans les fèces.

## INDICATIONS

AMITRIPTYLINE (chlorhydrate d'amitriptyline USP) est indiqué pour le soulagement des symptômes de la dépression.

## CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au médicament. L'amitriptyline ne doit pas être administrée en concomitance avec un IMAO ou moins de 14 jours après la fin d'un traitement par IMAO. Une fois, le cas échéant, ce délai écoulé, le traitement doit alors être amorcé prudemment, et la posologie doit être augmentée graduellement, jusqu'à obtention de la réponse optimale. L'amitriptyline n'est pas recommandée durant la phase de rétablissement faisant immédiatement suite à un infarctus du myocarde ou en présence d'insuffisance cardiaque aiguë.

## MISES EN GARDE

Des cas d'arythmie, de tachycardie sinusale et de prolongation du temps de conduction ont été signalés, en particulier en cas d'administration de doses élevées. Quelques cas de décès inopinés ont été signalés chez des patients qui souffraient de troubles cardiovasculaires. Des cas d'infarctus du myocarde et d'AVC ont également été signalés avec des médicaments appartenant à cette classe. Par conséquent, ces médicaments doivent être utilisés avec extrême prudence chez les patients qui ont des antécédents d'affections cardiovasculaires, qui souffrent d'insuffisance circulatoire ou qui sont âgés. En pareils cas, le traitement doit commencer par l'administration de faibles doses, qui seront ensuite augmentées progressivement, en cas de nécessité seulement et à

condition que le patient le tolère et qu'une surveillance étroite de son état puisse être assurée à tous les niveaux posologiques.

Les patients qui souffrent d'hyperthyroïdie ou qui reçoivent des antithyroïdiens doivent être surveillés de près en raison du risque de toxicité cardiovasculaire.

L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions. Comme l'utilisation concomitante de l'électroconvulsivothérapie peut augmenter le risque, ce type de traitement devrait être réservé uniquement aux patients pour lesquels il est essentiel.

En raison de son activité anticholinergique, l'amitriptyline doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de rétention urinaire ou qui souffrent de glaucome à angle fermé ou d'hypertension intraoculaire. Un iléus paralytique peut se produire, en particulier chez les patients âgés ou chez les patients hospitalisés qui reçoivent des antidépresseurs tricycliques seuls ou en concomitance avec des agents anticholinergiques. Des mesures appropriées doivent être prises en cas de constipation.

Ce médicament peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour l'accomplissement de tâches dangereuses, comme l'utilisation de machines ou la conduite automobile.

L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance hépatique ou rénale ou encore de dyscrasie sanguine. Épreuves de la fonction hépatique ainsi que numération et formule leucocytaires périodiques sont recommandées chez les patients qui reçoivent de fortes doses d'amitriptyline ou qui sont sous traitement prolongé.

Grossesse et allaitement : L'innocuité de l'amitriptyline n'a pas été établie durant la grossesse et l'allaitement, aussi cet agent ne doit-il pas être administré aux femmes en âge de procréer ou à celles qui allaitent, sauf si, de l'avis du médecin, les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus ou l'enfant.

Enfants : Étant donné qu'on ne possède pas d'expérience concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants déprimés, son emploi n'est pas recommandé chez les patients déprimés de moins de 12 ans.

## PRÉCAUTIONS

L'utilisation de l'amitriptyline chez les schizophrènes ou les patients présentant une symptomatologie paranoïde peut aggraver les symptômes ou déclencher l'apparition de symptômes latents. Chez les patients maniaco-dépressifs, elle peut activer la phase maniaque. En pareil cas, il peut être nécessaire de réduire la dose d'amitriptyline ou d'interrompre le traitement, puis d'administrer un neuroleptique, comme une phénothiazine.

Étant donné que le risque de suicide est toujours présent durant le traitement et qu'il persiste jusqu'à ce qu'une rémission importante ait été obtenue, les patients déprimés ne devraient pas avoir accès à de grandes quantités de ce médicament durant le traitement.

L'administration concomitante d'amitriptyline et d'agents anticholinergiques, de dépresseurs du SNC ou de médicaments sympathomimétiques nécessite une surveillance étroite et un ajustement précis de la posologie.

En cas de chirurgie non urgente, interrompre si possible l'administration de cet agent plusieurs jours avant.

Interactions médicamenteuses : L'amitriptyline peut bloquer l'action antihypertensive de la guanéthidine ou des agents qui agissent de façon semblable à cette dernière.

Cet agent peut accentuer la réaction à l'alcool ainsi que les effets des barbituriques et des autres dépresseurs du SNC. La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent de fortes doses d'ethchlorvynol en concomitance. En effet, des cas de délire passager ont été signalés chez des patients ayant reçu 1 g d'ethchlorvynol en concomitance avec 75 à 150 mg d'amitriptyline.

Il faut être prudent en cas d'administration concomitante d'amitriptyline et de cimétidine, car cette dernière inhibe le métabolisme de plusieurs antidépresseurs tricycliques, dont l'amitriptyline, ce qui peut entraîner une augmentation cliniquement significatives des concentrations plasmatiques d'amitriptyline.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires suivants ont été signalés avec l'amitriptyline ou d'autres antidépresseurs tricycliques.

Effets neurologiques : Étourdissements, faiblesse, céphalées, acouphène, symptômes extrapyramidaux tels que tremblements, ataxie et incoordination, troubles de l'élocution, convulsions, modifications du tracé EEG, engourdissement, picotements, paresthésie des membres, neuropathie périphérique.

Effets comportementaux : Somnolence, fatigue, sensation ébrieuse, énervement, agitation, excitation, épisode hypomaniaque ou maniaque, insomnie, cauchemars, anxiété, activation de symptômes schizophréniques latents, confusion, désorientation, hallucinations, délire, troubles de la concentration, troubles de mémoire.

Effets sur le système nerveux autonome : Xérostomie, associée dans de rares cas à une adénite sublinguale, vue brouillée, troubles de l'accommodation, mydriase, constipation, iléus paralytique, rétention urinaire, dilatation de l'urètre, troubles de la miction, sudation excessive, bouffées vasomotrices, précipitation d'un glaucome latent, aggravation d'un glaucome préexistant.

Effets cardiovasculaires : Hypotension et vertiges associés, hypertension, tachycardie, palpitations, syncope. Effets s'apparentant à ceux de la quinidine et autres modifications réversibles de l'ÉCG, telles qu'aplatissement ou inversion de l'onde T, bloc de branche, sous-décalage du segment ST, prolongation du temps de conduction et asystole, arythmies, bloc cardiaque, fibrillation, infarctus du myocarde, AVC ont été signalés. Des décès inopinés sont survenus lors de l'administration d'antidépresseurs tricycliques chez des patients souffrant de troubles cardiovasculaires.

Effets gastro-intestinaux : Nausées, vomissements, perturbation de l'appétit, malaises épigastriques, brûlures d'estomac, douleur abdominale, diarrhée.

Effets endocriniens : Impuissance, œdème des testicules et gynécomastie chez l'homme, augmentation mammaire et galactorrhée chez la femme, variations de la libido, gain ou perte de poids, augmentation ou diminution de la glycémie, syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIADH).

Effets allergiques : Éruptions cutanées, pétéchies, urticaire, prurit, œdème, photosensibilisation, dépression de la moelle osseuse, y compris agranulocytose, éosinophilie, leucopénie, purpura et thrombocytopénie, ictère obstructif et troubles de la fonction hépatique, fièvre médicamenteuse.

Effets divers : Alopécie, œdème des glandes parotides, dysgueusie, stomatite, glossophytie, hyperthermie.

Symptômes de sevrage : L'interruption soudaine du traitement après une utilisation prolongée du médicament peut produire des nausées, des céphalées et divers malaises ; ces symptômes ne constituent pas des signes d'assuétude.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

Symptômes : La prise de fortes doses d'amitriptyline peut causer une confusion passagère, des troubles de la concentration ou des hallucinations visuelles temporaires. Les manifestations du surdosage sont les suivantes : somnolence, hypotension profonde, hypertension, hypothermie ou hyperthermie, tachycardie, anomalies du rythme cardiaque, signes électrocardiographiques de troubles de la conduction (tels que le bloc de branche), insuffisance cardiaque, agitation, hyperreflectivité, rigidité musculaire, vomissements, transpiration, pouls rapide filiforme, dépression respiratoire, dilatation des pupilles, faiblesse généralisée, convulsions, stupeur et coma. Chez les patients atteints de glaucome, même une dose moyenne peut précipiter une crise.

Traitement : Administrer un traitement de soutien symptomatique. Les arythmies cardiaques et l'atteinte du SNC, qui constituent la plus grande menace, peuvent se produire soudainement,

même lorsque les symptômes initiaux semblent légers. Par conséquent, les patients susceptibles d'avoir ingéré une grande quantité d'amitriptyline, les enfants en particulier, doivent être hospitalisés et gardés sous étroite surveillance. On recommande de provoquer le vomissement et d'effectuer un lavage gastrique chez les patients qui sont alertes et conscients. Comme l'irrigation (avec une solution d'électrolytes équilibrée) avec aspiration continue du contenu stomacal peut favoriser une élimination plus rapide du médicament, il peut être utile de laisser la sonde en place. Si le patient n'est pas alerte, on doit d'abord installer une sonde endotrachéale à ballonnet avant de faire le lavage gastrique. Dans ce cas, le vomissement ne doit pas être induit. Les voies respiratoires doivent rester dégagés.

Les mesures standard (oxygène, liquides intraveineux, corticostéroïdes) peuvent être utilisées pour corriger le choc circulatoire. Au besoin, on peut administrer de la noradrénaline ou un autre agent presseur (excepté l'adrénaline) par goutte-à-goutte i.v. sous surveillance continue. En cas d'insuffisance respiratoire, la ventilation doit être maintenue par des moyens artificiels, mais on ne doit pas administrer de stimulants respiratoires. L'hyperthermie doit être contenue par des mesures externes, comme l'application de sacs de glace ou le bain à l'aide d'éponges froides. Un cathéter vésical doit être installé chez les patients inconscients.

Une surveillance cardiaque continue doit être effectuée chez tous les patients, en particulier en présence d'anomalies de l'ÉCG. Cette surveillance doit être poursuivie plusieurs jours après le retour à la normale du rythme cardiaque. En raison de leur effet sur la conduction cardiaque, les digitaliques doivent être utilisés avec prudence. Des mesures de précautions particulières doivent être prises pendant l'administration du médicament si une digitalisation rapide est requise pour le traitement d'une insuffisance cardiaque.

La lumière de la chambre doit être tamisée et les sources de stimulation externes maintenues le plus faibles possible, de sorte que la tendance aux convulsions soit réduite. En cas de convulsions, celles-ci doivent être maîtrisées de préférence par l'administration de sédatifs non barbituriques, comme le chlordiazépoxide ou le diazépam, ou encore d'anesthésiques par inhalation (l'amitriptyline augmente l'effet dépressur des barbituriques sur le SNC, mais non leur action anticonvulsivante). On a rapporté que l'administration i.v. lente de salicylate de physostigmine peut contrecarrer certains des effets du surdosage d'antidépresseurs tricycliques sur la fonction cardiovasculaire et le SNC. La posologie qui a été recommandée pour les adultes est de 1 à 2 mg par injection intraveineuse très lente. Chez les enfants, la dose initiale ne doit pas dépasser 0,5 mg et doit être ajustée en fonction de l'âge du patient et de la réponse obtenue. Étant donné que la durée d'action de la physostigmine est courte, il est possible qu'il faille répéter l'administration à intervalles de 30 à 60 minutes. La physostigmine n'est pas exempte de danger et son administration comporte le risque d'induire des convulsions et une crise cholinergique. On ne doit pas l'employer systématiquement. La dose de physostigmine doit être réduite en cas de transpiration excessive, de nausées ou de vomissements. On doit s'assurer d'avoir à portée de main une dose d'atropine équivalant à 50 % de la dose de physostigmine injectée, que l'on administrera en cas de symptômes cholinergiques excessifs.

Des décès consécutifs à un surdosage intentionnel ou accidentel de médicaments de cette classe ont été signalés. Comme les patients déprimés peuvent avoir de fortes tendances suicidaires,

ceux-ci peuvent attenter à leur vie par d'autres moyens durant la phase de récupération. La possibilité d'ingestion concomitante d'autres médicaments doit aussi être envisagée. Les concentrations plasmatiques du médicament étant faibles, la dialyse n'est pas particulièrement utile dans le traitement de l'intoxication par l'amitriptyline seule.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comme dans le cas des autres agents psychotropes, la posologie de AMITRIPTYLINE (chlorhydrate d'amitriptyline USP) doit être ajustée en fonction des besoins individuels de chaque patient. On recommande que le traitement commence par l'administration d'une dose faible, que l'on augmentera graduellement ensuite tout en observant soigneusement la réponse clinique et en prêtant attention aux signes d'intolérance. Il ne faut pas oublier qu'il peut y avoir un décalage de quelques jours à quelques semaines entre le début du traitement et l'obtention de la réponse thérapeutique. En règle générale, l'augmentation de la dose ne raccourcit pas cette période de latence et peut augmenter la fréquence des effets secondaires.

Dose initiale : Adultes : La dose initiale recommandée chez les patients ambulatoires est de 75 mg par jour en 2 ou 3 doses fractionnées. Au besoin, cette dose peut être augmentée par paliers de 25 mg administrés en fin d'après-midi ou au coucher de préférence, pour atteindre, en général, 150 mg par jour. Les doses supérieures à 200 mg par jour ne sont pas recommandées chez les consultants externes. En cas de dépression grave ou d'hospitalisation, il peut être indiqué d'administrer une dose initiale plus élevée, soit 100 mg par jour en deux ou trois doses fractionnées. La dose optimale habituelle est de 150 mg par jour, mais dans certains cas, des doses allant jusqu'à 300 mg par jour peuvent être nécessaires, selon la tolérance et la réponse individuelles du patient.

Patients âgés ou affaiblis : En général, on recommande d'administrer de plus faibles doses chez ces patients. La posologie initiale suggérée est de 20 à 30 mg par jour en doses fractionnées, que l'on augmentera très graduellement, selon la tolérance et la réponse du patient. Tension artérielle et rythme cardiaque doivent être vérifiés fréquemment, en particulier chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est instable.

Traitement d'entretien : Une fois que l'état du patient s'est amélioré de façon satisfaisante, la dose doit être réduite à la quantité la plus faible permettant de maintenir le soulagement des symptômes. Afin de réduire le risque de rechute, le traitement d'entretien doit être administré pendant toute la durée prévue de l'épisode dépressif.

## PRÉSENTATION

Les comprimés pelliculés AMITRIPTYLINE sont offerts dans les teneurs suivantes :

10 mg : Un comprimé pelliculé, biconvexe, de forme ronde et de couleur bleue, portant en relief la marque « rph » gravée d'un côté et « A114 » de l'autre, contient 10 mg de chlorhydrate d'amitriptyline. Flacons de 100 et de 1000 comprimés.

25 mg : Un comprimé pelliculé, biconvexe, de forme ronde et de couleur jaune, portant en relief la marque « rph » gravée d'un côté et « A113 » de l'autre, contient 25 mg de chlorhydrate d'amitriptyline. Flacons de 100 et de 1000 comprimés.

50 mg : Un comprimé pelliculé, biconvexe, de forme ronde et de couleur beige, portant en relief la marque « rph » gravée d'un côté et « A112 » de l'autre, contient 50 mg de chlorhydrate d'amitriptyline. Flacons de 100 et de 1000 comprimés.

## COMPOSITION

Les comprimés AMITRIPTYLINE (chlorhydrate d'amitriptyline USP) sont offerts en trois teneurs contenant 10 mg, 25 mg et 50 mg d'amitriptyline par comprimé.

Les ingrédients inactifs suivants sont communs à toutes les teneurs : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, silice colloïdale, stéarate de sodium, triacétate et triacétine.

Les teneurs particulières contiennent les colorants suivants :

10 mg : AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium.

25 mg : AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium.

50 mg : Oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge.

## CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (15 °C – 30 °C), à l'abri de l'humidité. Garder le contenant fermé hermétiquement.

## CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de 50 mg d'amitriptyline — comprimés de chlorhydrate d'amitriptyline de Sivem Produits Pharmaceutiques et comprimés Apo<sup>®</sup>-amitriptyline — mesurés dans le cadre d'une étude de bioéquivalence croisée à simple insu comprenant deux traitements administrés en doses uniques à 23 sujets de sexe masculin à jeun, non fumeurs et en bonne santé.



## RÉSUMÉS DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Amitriptyline (1 x 50 mg) D'après les données mesurées <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	607,7 662,8 (41,5)	571,0 648,6 (46,4)	106,4	99,78 – 113,5
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	684,7 752,5 (42,4)	647,1 744,0 (47,9)	105,8	99,20 – 112,9
C <sub>max</sub> (ng/mL)	33,32 35,50 (37,01)	32,15 35,63 (43,68)	103,6	94,98 – 113,1
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,22 (39,62)	4,46 (42,64)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	23,60 (16,86)	23,71 (21,66)		

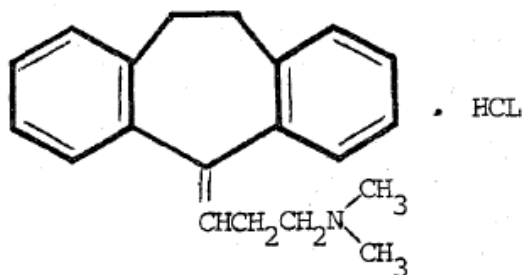
\* Comprimés de chlorhydrate d'amitriptyline USP à 50 mg (Sivem Produits Pharmaceutiques ULC, Canada) achetés au Canada.

† Comprimés Apo-Amitriptyline (comprimés de chlorhydrate d'amitriptyline USP) à 50 mg (Apotex, Canada).

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

Le chlorhydrate d'amitriptyline est un composé dont la dénomination systématique et la formule développée sont les suivantes :

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



Chez l'animal de laboratoire, l'action de l'amitriptyline est qualitativement semblable à celle des autres antidépresseurs tricycliques. L'amitriptyline est plus sédatrice que l'imipramine, car elle réduit l'activité motrice spontanée à des doses plus faibles. Elle prolonge également le temps de sommeil induit par l'hexobarbital, entraîne de l'ataxie et perturbe l'activité enregistrée à l'ÉEG ainsi que le comportement conditionnel. L'amitriptyline contrecarre les effets déprimeurs de la réserpine et de la tétrabénazine et potentialise les effets presseurs de la norépinéphrine ainsi que plusieurs des effets de l'amphétamine sur le comportement. Elle exerce des effets anticholinergiques et antihistaminiques et possède une faible action antisérotoninergique. De plus, l'amitriptyline diminue la température corporelle, abaisse la pression sanguine chez le chien anesthésié et exerce un effet semblable à celui de la quinidine sur le cœur.

L'amitriptyline est absorbée lentement dans le tractus gastro-intestinal de l'animal de laboratoire. Elle se distribue dans le foie, les poumons et le tissu cérébral. L'amitriptyline est détoxiquée dans le foie, organe où elle subit une *N*-déméthylation qui la transforme en nortriptyline, laquelle est ensuite déméthylée à son tour. L'amitriptyline est excrétée dans l'urine et dans la bile sous forme de conjugué des isomères *cis* et *trans* de la 10-hydroxynortriptyline.

## **TOXICOLOGIE**

### Aiguë

<b>Espèce</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Sexe</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg d'amitriptyline libre)</b>	<b>Limites de confiance</b>
Souris	Orale	Femelle	289	249-335
	Intrapéritonéale	Femelle	76	71-81
	Sous-cutanée	Femelle	328	279-386
Rat	Orale	Femelle	464	370-583
	Orale	Mâle	600	403-872
	Intrapéritonéale	Femelle	67	59-76
	Intrapéritonéale	Mâle	77	67-88
	Sous-cutanée	Femelle	1350	1130-1162
	Sous-cutanée	Mâle	1235	1010-1510

Les signes de toxicité observés comprenaient la sédation, l'ataxie, le ptosis, le larmolement, une diminution de la fréquence respiratoire, une abolition partielle du réflexe de redressement et des convulsions.

Subaiguë et chronique : Chien : Tolérée pendant 6 mois, l'administration de doses orales de 20 et de 40 mg/kg/jour n'a produit aucun signe hématologique, biochimique ou anatomique de toxicité médicamenteuse. Les signes d'effet médicamenteux comprenaient une sédation allant de légère à marquée, une légère tachycardie, une légère ataxie et, de temps à autre, une salivation excessive

et des vomissements. L'administration de doses orales de 80 mg/kg/jour n'a pas été bien tolérée lors d'une étude de 6 mois. En effet, après avoir souffert d'ataxie et de sédation graves, deux des quatre chiens sont décédés en moins de 3 semaines. Aucun autre effet lié au médicament n'a été observé. Les animaux n'ont pas toléré plus de quelques jours durant l'administration de doses  $\geq 100$  mg/kg/jour. Le seul effet observé a été une petite quantité de lipides dans la région périportale du foie, sans signe de nécrose.

Rat : Des rats ont reçu par gavage des doses de 0, 15, 30 ou 60 mg/kg/jour à raison de 5 jours par semaine pendant une période allant jusqu'à 48 semaines. La dose de 60 mg/kg/jour a produit une diminution modérée du poids corporel ainsi qu'une légère augmentation du poids du foie.

## RÉFÉRENCES

1. Monographie des comprimés Apo-Amitriptyline (chlorhydrate d'amitriptyline), Apotex Inc, juin 1987.