

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**DESIPRAMINE**

chlorhydrate de désipramine

Comprimés à 10, 25, 50, 75, 100 et 150 mg, pour la voie orale

USP

ANTIDÉPRESSEUR

Numéro de contrôle de la présentation : N06AA01

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'homologation initiale :
21 février 1996

Date de révision :
7 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247717

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	09/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique	09/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie	09/2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	09/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.3 Administration	7
4.4 Dose oubliée	7
5 SURDOSE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants	13

7.1.4	Personnes âgées	13
8	EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	14
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	15
9.2	Aperçu.....	16
9.3	Interactions médicament-comportement.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	17
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	17
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire.....	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action.....	17
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique.....	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	19
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
14	ESSAIS CLINIQUES.....	20
14.1	Méthodologie et aspects démographiques de l'étude	20
14.2	Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique. Résultats de l'étude.....	20
14.3	Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique. Études de biodisponibilité comparatives	20
15	MICROBIOLOGIE.....	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DESIPRAMINE (chlorhydrate de désipramine) est indiqué pour :

- le traitement de la maladie dépressive endogène, y compris la phase dépressive d'une mania-co-dépression, la mélancolie d'involution et la dépression psychotique.

Il peut également être indiqué dans la prise en charge de la dépression d'un degré non psychotique comme dans certains cas de dépression névrotique.

Les patients présentant des troubles de l'humeur passagers ou une réaction de deuil normale ne devraient pas tirer de bienfaits des antidépresseurs tricycliques.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Psychiatrie](#), [Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : L'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité. Voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :** DESIPRAMINE ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO ni dans les deux semaines qui suivent ce traitement. Des crises hyperpyrétiques, des convulsions graves et des décès sont survenus chez des patients traités par des IMAO et des antidépresseurs tricycliques. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Fonction neurologique](#), [Syndrome sérotoninergique](#); [4.1 Considérations posologiques](#); et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#).
- **Atteinte cardiaque :** DESIPRAMINE est contre-indiqué durant la phase aiguë de rétablissement faisant immédiatement suite à un infarctus du myocarde ou en cas de maîtrise insuffisante d'une décompensation cardiaque. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#); et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, [Appareil cardiovasculaire](#).
- **Hypersensibilité :** DESIPRAMINE est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à un composant de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#). Une hypersensibilité croisée peut exister entre DESIPRAMINE et d'autres dibenzazépines.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Une extrême prudence est recommandée lorsque DESIPRAMINE est administré dans les situations suivantes :

- Chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, en raison du risque d'anomalies de la conduction, d'arythmies, de tachycardies, d'AVC et d'infarctus aigu du myocarde. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#).
- Chez les patients ayant des antécédents de rétention urinaire ou de glaucome, en raison des propriétés anticholinergiques du médicament. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Effets anticholinergiques](#); et [Ophtalmologie](#).
- Chez les patients présentant une maladie thyroïdienne ou chez ceux qui prennent des médicaments pour la thyroïde, en raison du risque de toxicité cardiovasculaire, y compris des arythmies. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#); et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- Chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs, car il a été montré que ce médicament réduit le seuil épiléptogène. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Fonction neurologique](#), [Crises convulsives](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Des posologies plus faibles sont recommandées pour les patients âgés et affaiblis. Des posologies plus faibles sont également recommandées pour les patients en consultation externe comparativement aux patients hospitalisés qui font l'objet d'une étroite surveillance.
- La posologie doit être faible initialement, puis augmentée graduellement selon la tolérance et la réponse clinique. Les effets de DESIPRAMINE se manifestent initialement par une augmentation de l'activité psychomotrice; toutefois, un effet antidépresseur significatif ne doit pas être attendu avant la fin de la deuxième semaine de traitement.
- Une fois le patient rétabli, il peut être nécessaire d'administrer pendant un certain temps un traitement d'entretien à la dose la plus faible permettant de maintenir la rémission.
- À la même dose orale, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre d'antidépresseurs tricycliques peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre. Voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#).
- Le traitement par ce médicament doit être arrêté le plus tôt possible avant une intervention chirurgicale non urgente en raison de ses effets cardiovasculaires possibles.

Signes d'intolérance et de toxicité

- Les symptômes cliniques d'une intolérance (en particulier la somnolence, les étourdissements et l'hypotension orthostatique) doivent indiquer au médecin la nécessité de réduire la posologie. Voir la section [5 SURDOSE](#).

- Le meilleur indice d'une toxicité imminente consécutive à des doses très élevées de DESIPRAMINE est le prolongement du complexe QRS ou des intervalles QT à l'électrocardiogramme (ECG). Le prolongement de l'intervalle PR est également significatif, mais moins étroitement corrélé avec les taux plasmatiques du médicament.
- En cas d'événements indésirables graves, il faut réduire la dose ou modifier le traitement.
- Le dosage de la désipramine plasmatique serait le moyen optimal d'orienter la surveillance posologique. Les effets thérapeutiques des antidépresseurs tricycliques semblent être liés à leur concentration plasmatique à l'état d'équilibre.

Interactions importantes

- DESIPRAMINE ne doit pas être administré en concomitance avec un médicament inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO). Lorsque DESIPRAMINE est remplacé par un IMAO, il doit s'écouler au moins deux semaines entre les traitements; l'administration de DESIPRAMINE doit alors être amorcée avec prudence et sa dose doit être augmentée graduellement. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Fonction neurologique](#), [Syndrome sérotoninergique](#); et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#).
- Voir la section [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) concernant l'utilisation concomitante de médicaments pour la thyroïde. Voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#) en ce qui concerne l'utilisation concomitante de médicaments anticholinergiques et sympathomimétiques, de médicaments inhibant le transporteur de la noradrénaline (TNA) et de fluoxétine.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Posologie habituelle chez l'adulte

- La posologie doit être faible initialement (25 à 50 mg par jour), puis augmentée graduellement selon la tolérance et la réponse clinique. On ne doit pas s'attendre à observer un effet antidépresseur important avant la fin de la deuxième semaine. Voir la section [4.1 Considérations posologiques](#), ci-dessus.
- La posologie d'entretien habituelle chez l'adulte est de 100 à 200 mg par jour.
- Chez les patients gravement malades, la posologie peut être augmentée graduellement à 300 mg/jour si nécessaire. L'administration de doses quotidiennes supérieures à 300 mg n'est pas recommandée.
- Le traitement des patients qui ont besoin d'une dose allant jusqu'à 300 mg doit généralement être instauré à l'hôpital, où ils peuvent recevoir des visites régulières d'un médecin et des soins infirmiers spécialisés, et passer fréquemment des électrocardiogrammes (ECG).
- Le traitement initial peut être administré en doses fractionnées ou en une seule dose quotidienne. Le traitement d'entretien peut être administré selon un calendrier unquotidien afin de favoriser l'observance et la commodité pour le patient.

Enfants

- Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants (< 18 ans). Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation](#).

Posologie chez les patients âgés et affaiblis

- Chez les patients âgés et affaiblis, la posologie habituelle est de 25 à 100 mg par jour. La posologie doit être faible initialement, puis augmentée selon la tolérance et la réponse clinique jusqu'à une dose habituelle maximale de 100 mg par jour.
- Chez les patients gravement malades, la posologie peut être augmentée à 150 mg/jour. Les doses quotidiennes supérieures à 150 mg ne sont pas recommandées chez ces patients.
- Le traitement initial peut être administré en doses fractionnées ou en une seule dose quotidienne. Le traitement d'entretien peut être administré selon un calendrier unquotidien afin de favoriser l'observance et la commodité pour le patient.

4.3 Administration

Les comprimés DESIPRAMINE doivent être avalés avec de l'eau.

4.4 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose, on doit l'aviser de la prendre dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure prévue.

5 SURDOSE

Chez les patients présentant des signes d'effets périphériques de l'atropine, une agitation et des arythmies cardiaques, il faut envisager la possibilité d'une surdose d'antidépresseurs tricycliques. Étant donné que ces médicaments se lient fortement aux tissus et aux protéines, il est possible que leurs concentrations sanguines et urinaires ne reflètent pas avec exactitude l'ampleur de l'intoxication, mais elles pourraient être utiles pour le dépistage du médicament.

Les signes et symptômes suivants d'une surdose peuvent apparaître. À la suite d'une intoxication du système nerveux central (SNC), le patient peut présenter une logorrhée, de l'agitation, des hallucinations, une hyperacousie, des mouvements choréo-athétosiques et une myoclonie pouvant être pris à tort pour des crises convulsives, des réflexes tendineux accentués, un signe de Babinski, des crises de grand mal et un coma hyperactif allant jusqu'au coma flasque. Les complications cardiovasculaires sont celles qui mettent le plus en danger la vie du sujet. Elles peuvent comprendre des arythmies, notamment la tachycardie, la tachycardie nodale, le bloc auriculo-ventriculaire, les retards de conduction intraventriculaire et l'asystole, ainsi que les lésions myocardiques, l'insuffisance cardiaque congestive et le choc. En général, les autres signes d'intoxication ressembleraient aussi à ceux d'une intoxication à l'atropine et incluraient les suivants : rougeurs cutanées, sécheresse de la bouche, dilatation des pupilles, pyrexie, rétention urinaire avec distension vésicale et, rarement, iléus paralytique.

Des mesures générales de prise en charge semblables à celles des autres cas de coma et de choc seraient de mise, y compris le cathétérisme vésical et le monitoring cardiaque. L'évacuation précoce des substances ingérées et/ou l'administration de charbon activé sont indiquées.

Le salicylate de physostigmine injectable est actuellement considéré comme le traitement de choix pour la neutralisation des complications plus graves d'une intoxication par des antidépresseurs tricycliques touchant le SNC et l'appareil cardiovasculaire. Toutefois, en l'absence de complication, il se

peut que ce médicament ne soit pas indiqué, ou il peut être utilisé dans le cadre d'un essai thérapeutique seulement à raison d'une dose réduite de 1 mg injectée lentement par voie intraveineuse. Dans les cas graves d'intoxication chez l'adulte, la posologie habituelle de la physostigmine serait de 1 mg à 2 mg par injection intraveineuse sur une période d'environ 2 minutes. La réponse au traitement, qui est souvent très prononcée, peut apparaître dans les cinq minutes suivant l'injection. Étant donné que la physostigmine est un médicament à courte durée d'action, les cas plus graves et plus sensibles peuvent exiger des injections répétées à des intervalles de 30 à 60 minutes, à condition qu'il n'y ait aucun signe grave d'effets cholinergiques. Selon un auteur, la dose initiale chez un enfant doit être de 0,5 mg et administrée lentement par voie intraveineuse en cas d'intoxication aiguë par des antidépresseurs tricycliques. Si les signes de toxicité persistent et en l'absence d'effet cholinergique grave, le médicament peut être réadministré à des intervalles de 5 minutes jusqu'à raison d'une dose maximale de 2 mg.

Si le salicylate de physostigmine est utilisé, le sulfate d'atropine doit être disponible pour neutraliser les effets cholinergiques excessifs tels que la bradycardie, la salivation excessive, l'émèse et le bronchospasme. Si une telle crise cholinergique survient, le sulfate d'atropine peut être administré à une posologie équivalant à la moitié de celle de la physostigmine pour maîtriser les effets muscariniques de la physostigmine.

Les autres mesures efficaces en cas de surdose par des antidépresseurs tricycliques peuvent comprendre le diazépam pour faire céder les crises convulsives persistantes, et une correction minutieuse de l'équilibre électrolytique et acido-basique.

Les diverses techniques de dialyse sont relativement inefficaces contre les signes d'une surdose en raison des faibles concentrations plasmatiques de ces médicaments sous forme libre et de leur forte fixation aux tissus et aux protéines. La diurèse forcée a une valeur limitée. Si possible, l'emploi des digitaliques doit être évité, car ces agents tendent à aggraver les anomalies de la conduction cardiaque.

Une observation prolongée d'au moins une semaine est vivement recommandée, car des décès attribuables à des arythmies ont été signalés de nombreux jours après le rétablissement apparent d'une surdose d'antidépresseurs tricycliques.

Cas de décès survenus avec la désipramine

Des taux de mortalité plus élevés ont été signalés dans les cas de surdose avec la désipramine comparativement à d'autres antidépresseurs tricycliques. Toutefois, il est impossible d'évaluer de façon appropriée la proportion de décès dus à une surdose de désipramine seule dans ces rapports.

En cas de surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés contenant du chlorhydrate de désipramine <u>DIN – Concentration</u> 02211939 – 10 mg 02211947 – 25 mg 02211955 – 50 mg 02211963 – 75 mg 02211971 – 100 mg 02211998 – 150 mg	Y compris l'enrobage : Laque d'aluminium FCF bleu vif à 12 % (comprimés à 10 mg et à 50 mg), silice colloïdale, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 14-18 % (comprimés à 25 mg et à 50 mg), dextrates, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde ferreux et ferrique (comprimés à 50 mg), stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, laque d'aluminium jaune soleil à 40 % (comprimés à 25 mg, 75 mg et 100 mg), dioxyde de titane (comprimés à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg).

Comprimé à 10 mg : chaque comprimé pelliculé bleu, rond et biconvexe, portant l'inscription « 10 » sur un côté mais pas d'inscription sur l'autre, contient 10 mg de chlorhydrate de désipramine. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimé à 25 mg : chaque comprimé pelliculé jaune-orange, rond et biconvexe, portant l'inscription « 25 » sur un côté mais pas d'inscription sur l'autre, contient 25 mg de chlorhydrate de désipramine. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimé à 50 mg : chaque comprimé pelliculé vert, rond et biconvexe, portant l'inscription « 50 » sur un côté mais pas d'inscription sur l'autre, contient 50 mg de chlorhydrate de désipramine. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimé à 75 mg : chaque comprimé pelliculé orange, rond et biconvexe, portant l'inscription « 75 » sur un côté mais pas d'inscription sur l'autre, contient 75 mg de chlorhydrate de désipramine. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimé à 100 mg : chaque comprimé pelliculé de couleur pêche, rond et biconvexe, portant l'inscription « 100 » sur un côté mais pas d'inscription sur l'autre, contient 100 mg de chlorhydrate de désipramine. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimé à 150 mg : chaque comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe contient 150 mg de chlorhydrate de désipramine. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Organisme entier

Il est important que DESIPRAMINE soit délivré à raison de la plus petite quantité de médicament nécessaire aux patients dépressifs en consultation externe, car cette classe thérapeutique a été associée à des cas de suicide. Les mesures de précaution habituelles exigent que les enfants n'aient pas accès à ce médicament, ni à aucun médicament puissant; si possible, ce médicament doit être délivré dans des contenants munis de couvercles à l'épreuve des enfants.

La conservation de ce médicament à domicile doit être supervisée de manière responsable.

Effets anticholinergiques

Les effets indésirables plus fréquents de DESIPRAMINE comprennent les effets anticholinergiques tels que la sécheresse de la bouche, les troubles de l'accommodation visuelle, la constipation et une rétention urinaire légère. En raison des propriétés anticholinergiques de DESIPRAMINE, il faut faire preuve d'une extrême prudence lors du traitement de patients ayant des antécédents de rétention urinaire ou de glaucome.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

Appareil cardiovasculaire

DESIPRAMINE est contre-indiqué durant la phase aiguë de rétablissement faisant immédiatement suite à un infarctus du myocarde ou en cas de maîtrise insuffisante d'une décompensation cardiaque.

Une extrême prudence est recommandée lorsque DESIPRAMINE est administré :

- chez les patients présentant une maladie thyroïdienne ou chez ceux qui prennent des médicaments pour la thyroïde, en raison du risque de toxicité cardiovasculaire, y compris des arythmies;
- chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire.

Il faut surveiller de près les patients atteints de troubles cardiovasculaires. Les antidépresseurs tricycliques, en particulier lorsqu'ils sont administrés à des doses élevées, ont produit des arythmies, une tachycardie sinusale, un prolongement du temps de conduction et une hypotension grave. L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ont aussi été signalés avec les médicaments de cette classe (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, [Appareil cardiovasculaire](#)). Des arythmies cardiaques et une hypotension grave peuvent également survenir à des doses normales chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire. Quelques cas de décès imprévus sont survenus chez des patients atteints de troubles cardiovasculaires. Par conséquent, ces médicaments doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire comme l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive et les anomalies de la conduction. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Considérations périopératoires](#)).

Un rapport a fait état d'arythmie mortelle survenant jusqu'à 56 heures après une surdose par l'amitriptyline, un autre antidépresseur tricyclique présentant une pharmacocinétique généralement similaire.

Le meilleur indice d'une toxicité imminente consécutive à des doses très élevées de chlorhydrate de désipramine est le prolongement du complexe QRS ou des intervalles QT à l'ECG. Le prolongement de l'intervalle PR est également significatif, mais moins étroitement corrélé avec les taux plasmatiques du médicament. DESIPRAMINE peut aussi réduire l'amplitude et augmenter la largeur de l'onde T. Ces changements à l'ECG, de même que l'hypotension orthostatique, sont observés le plus souvent chez les patients âgés.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

DESIPRAMINE peut réduire les facultés mentales et/ou les capacités physiques nécessaires à l'accomplissement de tâches potentiellement dangereuses, comme conduire une voiture ou faire fonctionner une machine; on doit donc avertir les patients à ce sujet.

Endocrinologie et métabolisme

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

Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre DESIPRAMINE à des patients présentant une maladie thyroïdienne ou à ceux qui prennent des médicaments pour la thyroïde, en raison du risque de toxicité cardiovasculaire, y compris des arythmies.

Appareil gastro-intestinal

Les effets indésirables les plus fréquents de DESIPRAMINE comprennent des effets anticholinergiques, notamment des effets sur le système gastro-intestinal, comme la sécheresse de la bouche et la constipation.

Appareil génito-urinaire

En raison des propriétés anticholinergiques de DESIPRAMINE, il faut faire preuve d'une extrême prudence lors du traitement de patients ayant des antécédents de rétention urinaire ([3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

Hématologie

Le nombre de leucocytes et les formules leucocytaires doivent être mesurés chez tout patient présentant une fièvre et des maux de gorge durant le traitement; le médicament doit être arrêté si la baisse du nombre de neutrophiles se traduit par des signes cliniques pathologiques.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Le nombre de leucocytes et les formules leucocytaires doivent être mesurés chez tout patient présentant une fièvre et des maux de gorge durant le traitement; le médicament doit être arrêté si la baisse du nombre de neutrophiles se traduit par des signes cliniques pathologiques.

Fonction neurologique

- **Crises convulsives**

DESIPRAMINE réduit le seuil épiléptogène. Il faut faire preuve d'une extrême prudence lors du traitement par DESIPRAMINE de patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. Voir la section [5 SURDOSE](#).

- **Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique**

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques.

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, une toxicité sérotoninergique est probable lorsque, pendant la prise d'au moins un agent sérotoninergique, on observe l'une des manifestations suivantes :

- Clonus spontané
- Clonus provoqué ou clonus oculaire avec agitation ou or diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie, température corporelle > 38 °C, clonus oculaire ou clonus provoqué

Si le traitement concomitant par DESIPRAMINE et d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose. Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4.1 Considérations posologiques](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament](#). Si on soupçonne une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

- **Thérapie électroconvulsive (TEC)**

L'expérience clinique concernant l'administration concomitante d'antidépresseurs et d'une thérapie électroconvulsive est limitée. Si un tel traitement est essentiel, il faut envisager la possibilité que ses risques l'emportent sur ses avantages.

Ophthalmologie

- **Glaucome à angle fermé**

Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, DESIPRAMINE peut causer une mydriase, qui risque de provoquer un épisode de fermeture de l'angle chez les patients présentant un angle oculaire anatomiquement étroit. Le professionnel de la santé doit aviser le patient de la nécessité d'obtenir une aide médicale immédiate en cas de douleurs oculaires, de changements visuels, d'œdème ou de rougeurs intraoculaires ou périoculaires.

- **Considérations périopératoires**

DESIPRAMINE est contre-indiqué durant la phase aiguë de rétablissement faisant immédiatement suite à un infarctus du myocarde. Le traitement par DESIPRAMINE doit être arrêté le plus tôt possible avant une intervention chirurgicale non urgente en raison de ses effets cardiovasculaires possibles. Des épisodes d'hypertension ont été observés durant une intervention chirurgicale chez des patients sous DESIPRAMINE. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#).

Psychiatrie

- **Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation**

On ignore si un risque accru d'idées et comportements suicidaires est associé à l'utilisation d'anciens antidépresseurs (par exemple, DESIPRAMINE) chez les patients enfants et/ou adultes. Toutefois, selon des analyses de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'innocuité des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements

suicidaires comparativement au placebo. C'est pourquoi un suivi clinique rigoureux, qui vise à déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indicateur de comportement possiblement suicidaire, est recommandé chez les patients de tous âges prenant un antidépresseur. Ce suivi doit comprendre notamment la surveillance des changements comportementaux et émotionnels.

- **Déclenchement d'accès maniaques ou hypomaniaques**

Chez les patients souffrant d'une maniaque-dépression, le traitement par DESIPRAMINE peut provoquer un état hypomaniaque après la phase dépressive.

- **Schizophrénie**

DESIPRAMINE peut causer une exacerbation de la psychose chez les patients atteints de schizophrénie.

Fonction rénale

On sait que ce médicament est éliminé par voie rénale, et le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une dysfonction rénale. Étant donné que les patients plus âgés risquent davantage de présenter une telle dysfonction, la dose du médicament devra être déterminée avec prudence, et il serait utile de surveiller la fonction rénale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de DESIPRAMINE pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. Par conséquent, si ce médicament doit être administré à une femme qui est enceinte, qui allaite ou qui est en âge de procréer, il faut évaluer si les avantages potentiels du traitement surpassent ses risques éventuels pour la mère et l'enfant. Les résultats des études sur la reproduction menées chez l'animal ne sont pas concluants.

7.1.2 Allaitement

On ignore si DESIPRAMINE est excrété dans le lait maternel. La prudence est de mise, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

L'utilisation de DESIPRAMINE n'est pas recommandée chez les enfants puisque son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation](#); et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, [Appareil cardiovasculaire](#).

7.1.4 Personnes âgées

L'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité. Des posologies plus faibles sont recommandées pour les patients âgés et affaiblis. Les effets secondaires cardiovasculaires peuvent se manifester par des changements à l'ECG et, tout comme l'hypotension orthostatique, sont observés le plus souvent chez les patients âgés. Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un état confusionnel. Voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, [Psychiatrie](#).

On sait que ce médicament est éliminé par voie rénale, et le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une dysfonction rénale. Étant donné que les patients plus âgés risquent davantage de présenter une telle dysfonction, la dose du médicament devra être déterminée avec prudence, et il serait utile de surveiller la fonction rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables fréquemment observés

Les effets indésirables plus fréquents comprennent les effets anticholinergiques tels que la sécheresse de la bouche, les troubles de l'accommodation visuelle, la constipation et une rétention urinaire légère. Les autres effets fréquents comprennent la « sensation de tête légère », la somnolence, la transpiration excessive, de légers tremblements et l'insomnie. Les effets indésirables touchant l'appareil cardiovasculaire peuvent être beaucoup plus graves, mais ils sont moins fréquents.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles. Voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

REMARQUE : Voici une liste de certains effets indésirables qui n'ont pas été signalés avec le chlorhydrate de désipramine. Les similarités pharmacologiques des différents antidépresseurs tricycliques nécessitent toutefois que chacun des effets soit envisagé lorsque DESIPRAMINE est administré.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension, hypertension, tachycardie, palpitations, arythmies, bloc cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC), contractions ventriculaires prématurées, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, mort subite.

Un « collapsus aigu » et une « mort subite » ont été signalés chez un garçon de 8 ans (pesant 18 kg) ayant suivi un traitement contre l'hyperactivité pendant 2 ans. D'autres cas de mort subite ont été signalés chez des enfants.

Psychiatrie

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

Fonction neurologique

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

Effets anticholinergiques

Sécheresse de la bouche, associée dans de rares cas à une adénite sublinguale; vision trouble, trouble de l'accommodation, mydriase; constipation, iléus paralytique; rétention urinaire, retard de la miction, dilatation du tractus urinaire.

Réactions allergiques

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

Hématologie

Apasies médullaires, y compris agranulocytose, éosinophilie, purpura, thrombopénie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatite, jaunisse (simulant l'ictère obstructif), altération de la fonction hépatique, taux élevé de phosphatase alcaline, résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique, augmentation des taux d'enzymes pancréatiques.

Appareil gastro-intestinal

Anorexie, nausées et vomissements, malaises épigastriques, dysgueusie, crampes abdominales, diarrhée, stomatite, langue noire.

Système endocrinien

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

Autres

Gain ou perte de poids; transpiration, bouffées vasomotrices, mictions fréquentes, nycturie; œdème des glandes parotides, somnolence, étourdissements, faiblesse et fatigue, céphalée; alopecie.

Symptômes de sevrage

Bien que ces symptômes ne constituent pas des signes de dépendance, l'arrêt brusque d'un traitement prolongé peut entraîner des nausées, des céphalées, un malaise et des crampes abdominales.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**9.1 Interactions médicamenteuses graves**

Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)**
– Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)
- **Médicaments pour la thyroïde**
– Voir les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)

9.2 Aperçu

DESIPRAMINE peut potentialiser l'effet de divers médicaments.

9.3 Interactions médicament-comportement

Il faut prévenir les patients que le traitement par DESIPRAMINE peut produire une exagération de la réaction aux boissons alcoolisées ou à d'autres agents déprimeurs du SNC.

9.4 Interactions médicament-médicament

- **Médicaments anticholinergiques et sympathomimétiques**

La posologie doit être ajustée soigneusement et le patient surveillé de près lorsque ce médicament est administré en concomitance avec d'autres agents anticholinergiques ou sympathomimétiques. Voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Effets anticholinergiques](#); 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, [Effets anticholinergiques](#); 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)**

DESIPRAMINE ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO ni dans les deux semaines qui suivent ce traitement. Des crises hyperpyrétiques, des convulsions graves et des décès sont survenus chez des patients traités par des IMAO et des antidépresseurs tricycliques comme DESIPRAMINE. Lorsque DESIPRAMINE est remplacé par un IMAO, il doit s'écouler au moins deux semaines entre les traitements; l'administration de DESIPRAMINE doit alors être amorcée avec prudence et sa dose doit être augmentée graduellement.

- **Médicaments pour la thyroïde**

Prescrire DESIPRAMINE avec une extrême prudence chez les patients présentant une hyperthyroïdie ou chez les patients recevant des médicaments pour la thyroïde. Dans de rares cas, des arythmies cardiaques passagères sont survenues chez des patients recevant de façon concomitante d'autres antidépresseurs tricycliques et un médicament pour la thyroïde.

- **Agents sérotoninergiques**

Si le traitement concomitant par DESIPRAMINE et d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Syndrome sérotoninergique](#).

- **Inhibition du transporteur de la noradrénaline (TNA)**

DESIPRAMINE peut réduire l'effet des médicaments qui dépendent de l'absorption neuronale par le TNA. Par exemple, la désipramine peut bloquer l'effet antihypertenseur de la guanéthidine et des composés à action similaire en bloquant leur absorption dans les neurones adrénergiques.

- **Fluoxétine (Prozac)**

Une augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques (jusqu'à là stables) d'antidépresseurs tricycliques a été observée après l'administration concomitante de ces agents avec la fluoxétine.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'effet antidépresseur du chlorhydrate de désipramine est semblable à celui d'autres antidépresseurs tricycliques. En tant que métabolite actif « *in vivo* » de l'imipramine, le chlorhydrate de désipramine partage de nombreux effets pharmacologiques en commun avec l'imipramine.

Les effets anticholinergiques du chlorhydrate de désipramine sont à l'origine de la plupart des effets secondaires fréquents de ce médicament. Le chlorhydrate de désipramine entraîne des changements à l'ECG, par exemple un prolongement de l'intervalle PR et une onde T plus large et d'amplitude réduite. Ces changements à l'ECG, de même que l'hypotension orthostatique, sont observés le plus souvent chez les patients âgés. Le chlorhydrate de désipramine réduit le seuil épileptogène.

Le chlorhydrate de désipramine accroît la proportion du sommeil de stade IV (sommeil profond) et réduit celle du sommeil paradoxal. Un recouvrement partiel du sommeil paradoxal est observé après 3 à 5 semaines de traitement. Il se produit néanmoins un rebond paradoxal en cas d'arrêt rapide du traitement, ce qui se traduit par des rêves accrus. La signification de ces effets sur le cycle du sommeil reste incertaine.

Les effets du chlorhydrate de désipramine se manifestent initialement par une augmentation de l'activité psychomotrice; toutefois, un effet antidépresseur significatif ne doit pas être attendu avant la fin de la deuxième semaine de traitement.

10.2 Pharmacodynamie

Le système nerveux central est le principal site d'action pharmacologique du chlorhydrate de désipramine. Comparativement au chlorhydrate d'imipramine, son action contre la réserpine est plus rapide et souvent plus efficace. Il ne s'agit pas d'un IMAO et il ne modifie pas les concentrations de catécholamine ou de sérotonine dans le cerveau.

Chez la souris et le rat, le chlorhydrate de désipramine a produit des effets antagonistes contre les effets déprimeurs de la réserpine et d'un dérivé de la benzoquinolizine synthétique (RO-4-1284), et ont parfois « renversé » ces effets.

Chez le chien et le chat, le chlorhydrate de désipramine a entraîné une réponse dépressive-pressive biphasique transitoire après l'administration d'une faible dose par voie i.v. À mesure que la dose augmentait, la phase dépressive devenait prédominante. Le rétablissement consécutif à la

vasodépression commençait immédiatement après l'arrêt de l'injection, et était souvent incomplet lorsque les doses étaient élevées.

Les doses initiales de chlorhydrate de désipramine ont augmenté les effets presseurs de l'adrénaline et de la noradrénaline chez le chien. Chez le chat, l'effet presseur de l'adrénaline était souvent réduit, mais l'effet sur la réaction à la noradrénaline n'était pas constant. L'effet contractile des deux amines sur la membrane nictitante a augmenté.

L'effet vasopresseur de la sérotonine chez le chien et le chat était réduit ou complètement inhibé par le chlorhydrate de désipramine, mais l'effet presseur a généralement été prolongé. Les contractions de la membrane nictitante provoquées par la sérotonine chez le chat ont augmenté; toutefois, le chlorhydrate de désipramine a inhibé les effets contractiles de la sérotonine sur l'utérus isolé chez le rat.

Le chlorhydrate de désipramine possède de faibles propriétés anticholinergiques, antispasmodiques et antihistaminiques d'après des tests réalisés chez des chiens et dans l'iléon isolé chez le cobaye. Des études pharmacologiques ont montré que le chlorhydrate de désipramine n'inhibe pas la monoamine-oxydase et n'affecte pas la libération d'amines cérébrales provoquée par la réserpine.

10.3 Pharmacocinétique

Les effets thérapeutiques des antidépresseurs tricycliques semblent être liés à leur état d'équilibre plasmatique qui, aux mêmes posologies par voie orale, peut varier considérablement d'une personne à l'autre. Les concentrations à l'état d'équilibre semblent être principalement influencées par des facteurs génétiques, mais l'administration d'un médicament concomitant a aussi une certaine influence de signification clinique pratique (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Voir la section [14.3 Études de biodisponibilité comparative](#).

Absorption

Le chlorhydrate de désipramine est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal après son administration par voie orale.

Distribution

Le chlorhydrate de désipramine se lie fortement aux tissus et aux protéines plasmatiques dans une proportion de 90 à 95 %.

Métabolisme

Le chlorhydrate de désipramine est inactivé par hydroxylation et déméthylation subséquente dans le foie.

Élimination

Le chlorhydrate de désipramine est excrété sous forme de glucuronide principalement dans l'urine (environ 70 %) et partiellement dans la bile.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles. Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez l'enfant.

- **Personnes âgées** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Sexe** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Grossesse et allaitement** : L'innocuité du chlorhydrate de désipramine pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. On ignore si la désipramine est excrétée dans le lait maternel.
- **Polymorphisme génétique** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Origine ethnique** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Insuffisance hépatique** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Insuffisance rénale** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Obésité** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique. Éviter la chaleur extrême.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

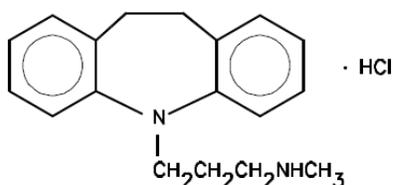
Nom propre : chlorhydrate de désipramine

Nom chimique : 1) Monochlorhydrate de 5H-dibenzo[*b,f*]azépine-5-propanamine, 10,11-dihydro-*N* méthyl;

2) Monochlorhydrate de 10,11-dihydro-5-[3-(méthyl-amino)-propyl]-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine.

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₁₈H₂₂N₂ · HCl; 302,85 g/mol

Formule développée :



Le chlorhydrate de désipramine est la forme N-déméthylée du chlorhydrate d'imipramine.

Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de désipramine est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé facilement soluble dans l'eau et l'alcool. Il est très soluble dans le chloroforme et le méthanol; il est insoluble dans l'éther. Son point de fusion est d'environ 213 °C. Une solution de chlorhydrate de désipramine à 8 % dans l'eau a un pH de 4,5 à 5,7.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

14.2 Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique. Résultats de l'étude

14.3 Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique. Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique (1 x 50 mg) portant sur DESIPRAMINE (Apotex Inc.) et NORPRAMIN (Marion Merrell Dow [Canada] Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus auprès de 20 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Desipramine (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (ng•h/mL)	1 075,3 1 269,7 (62,7)	1 046,0 1 256,8 (66,0)	102,8	95,2 à 111,0
ASC _I (ng•h/mL)	1 189,8 1 418,2 (66,7)	1 175,3 1 438,3 (71,8)	101,2	93,6 à 109,5
C _{max} (ng/mL)	40,9 43,2 (33,1)	42,2 45,2 (36,5)	96,9	90,8 à 103,4
T _{max} ³ (h)	5,5 (2,0 à 6,0)	5,5 (2,0 à 6,0)		
T _{1/2} ⁴ (h)	23,6 (46,7)	24,3 (53,1)		

¹ DESIPRAMINE (chlorhydrate de désipramine) en comprimé, 50 mg (Apotex Inc.)

² NORPRAMIN (désipramine sous forme de chlorhydrate de désipramine) en comprimé, 50 mg (Marion Merrell Dow [Canada] Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

⁴ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

La toxicité orale aiguë (DL₅₀) du chlorhydrate de désipramine est d'environ 300 mg/kg chez la souris et le rat. Elle est semblable à celle du chlorhydrate d'imipramine. La DL₅₀ du chlorhydrate de désipramine administré par voie i.v. est d'environ 20 mg/kg chez la souris, le rat et le chien.

Lors des études sur la toxicité chronique, l'administration de doses par voie orale (7 et 15 mg/kg) de chlorhydrate de désipramine pendant six mois à des rats et à des chiens n'a pas entraîné de signes significatifs d'effets toxiques.

La dose de 30 mg/kg a entraîné des signes de dégénérescence albumineuse de l'épithélium tubulaire rénal chez le rat et le chien; ces signes ne concordent pas au profil dose-réponse habituel. Après une année, 2 des 14 rats ayant reçu le chlorhydrate de désipramine (15 mg/kg) présentaient une stéatose hépatique; cependant, aucun signe de dégénérescence albumineuse n'a été observé dans l'épithélium tubulaire rénal à ce moment. Aucun effet toxique significatif n'a été observé chez les chiens ayant reçu une dose de 15 mg/kg pendant une année. Des convulsions ont été notées chez les chiens ayant reçu le

chlorhydrate de désipramine à des doses quotidiennes orales de 30 mg/kg. Environ 50 % de ces animaux sont morts.

Des études menées chez le chien ont indiqué un risque d'interaction à effet toxique entre les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et le chlorhydrate de désipramine. Il ne faut donc pas associer ces agents dans le cadre d'un traitement, ni les administrer de manière successive.

Cancérogénicité

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

Génotoxicité

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

Toxicologie de la reproduction et du développement Selon des études menées chez le rat et le lapin sur la reproduction et la tératologie avec le chlorhydrate de désipramine, aucun signe d'effets indésirables sur le développement des fœtus n'a été observé au cours de deux générations successives. Cependant, la viabilité des fœtus était réduite puisque les portées étaient de plus petite taille chez les rats ayant reçu le produit. Les taux de mortalité étaient également plus élevés chez les rats ayant reçu le produit.

Toxicologie particulière

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

Toxicité juvénile

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. NORPRAMIN® (comprimés de chlorhydrate de désipramine, USP; 25, 50 et 150 mg). Numéro de contrôle de la soumission : 105948. Monographie de produit, sanofi-aventis Canada Inc. Date de révision : 12 octobre 2006

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^{Pr}DESIPRAMINE

Comprimés de chlorhydrate de désipramine, USP

Veuillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **DESIPRAMINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **DESIPRAMINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament, avisez votre professionnel de la santé si vous présentez les troubles ci-dessous avant de prendre DESIPRAMINE :

- Troubles cardiaques comme des changements du rythme cardiaque, un bloc cardiaque ou une maladie cardiaque;
- Antécédents de difficulté à vider la vessie (rétention urinaire);
- Antécédents de glaucome (pression accrue dans l'œil);
- Problèmes de thyroïde ou prise de médicaments pour la thyroïde;
- Antécédents de convulsions ou de crises d'épilepsie.

Pourquoi DESIPRAMINE est-il utilisé?

DESIPRAMINE est utilisé pour traiter les symptômes de la dépression chez l'adulte.

Comment DESIPRAMINE agit-il?

Le chlorhydrate de désipramine est un antidépresseur qui appartient à un groupe de médicaments appelé « antidépresseurs tricycliques ». On ne sait pas exactement comment DESIPRAMINE agit. On pense qu'il augmente la concentration de certains produits chimiques dans le cerveau qui peuvent aider à atténuer les symptômes de la dépression.

Quels sont les ingrédients de DESIPRAMINE?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de désipramine

Ingrédients non médicinaux : dextrates, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les comprimés contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants :

10 mg : bleu vif, dioxyde de titane.

25 mg : dioxyde de titane, jaune soleil, laque jaune n° 10.

50 mg : bleu vif, dioxyde de titane, laque jaune n° 10 et oxyde ferreux et ferrique.

75 mg : jaune soleil.

100 mg : dioxyde de titane, jaune soleil.

DESIPRAMINE est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Ne prenez pas DESIPRAMINE si :

- vous prenez ou avez pris des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) au cours des 14 derniers jours;
- vous avez récemment subi une crise cardiaque ou souffert d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes allergique au chlorhydrate de désipramine, à l'un des ingrédients de DESIPRAMINE ou à d'autres antidépresseurs tricycliques.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DESIPRAMINE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous passez par des périodes durant lesquelles votre comportement est hyperactif et exagéré (manie);
- vous êtes atteint de schizophrénie;
- vous recevez une thérapie électroconvulsive (TEC) pour traiter des problèmes de santé mentale;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous êtes atteint de problèmes aux reins;
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

Automutilation : Si à un quelconque moment vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer, communiquez immédiatement avec votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Vous pourriez trouver utile de parler à un parent ou à un ami proche si vous êtes déprimé ou si vous avez d'autres maladies mentales. Demandez-lui de lire ce dépliant. Vous pourriez lui demander :

- s'il croit que votre dépression ou votre maladie mentale s'aggrave ou
- s'il s'inquiète des changements qu'il observe dans votre comportement.

Glaucome à angle fermé : DESIPRAMINE peut causer un glaucome à angle fermé (douleur soudaine aux yeux). Un examen de la vue avant de prendre DESIPRAMINE pourrait aider à déterminer si vous présentez un risque de glaucome à angle fermé. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Douleur oculaire

- Changements de la vision
- Enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour des yeux

Épreuves de laboratoire : Si vous présentez de la fièvre et un mal de gorge, votre médecin effectuera des analyses de sang. Ces tests permettront de surveiller votre nombre de globules blancs.

Glycémie (taux de sucre dans le sang) : DESIPRAMINE entraîne des changements dans la glycémie.

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : DESIPRAMINE peut provoquer une toxicité sérotoninergique, un trouble rare, mais pouvant menacer la vie. Le médicament peut causer des changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Si vous prenez DESIPRAMINE et certains antidépresseurs ou médicaments contre les migraines en concomitance, vous pourriez présenter une toxicité sérotoninergique.

Les symptômes de toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- spasmes, secousses, convulsions ou raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- palpitations, fluctuations de la pression artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma.

Intervention chirurgicale : Si une intervention chirurgicale est planifiée, consultez votre médecin le plus tôt possible. Il pourrait vous demander d'arrêter de prendre DESIPRAMINE.

Conduite automobile et utilisation de machines : Vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines avant de savoir quel effet DESIPRAMINE a sur vous.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec DESIPRAMINE :

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas DESIPRAMINE si vous prenez ou avez récemment pris les médicaments suivants :

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex. phénelzine, tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline, linézolide, bleu de méthylène)
- Médicaments pour la thyroïde
- Anticholinergiques
- Sympathomimétiques
- Médicaments sérotoninergiques, utilisés pour traiter la dépression
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, comme la guanéthidine
- Fluoxétine, utilisée pour traiter la dépression

Comment prendre DESIPRAMINE?

- Avaler les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Continuez de prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux. Votre médicament peut mettre un certain nombre de semaines avant de commencer à agir.
- N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez de prendre ce médicament, il se peut que vous deviez diminuer la dose graduellement. L'arrêt soudain de DESIPRAMINE peut provoquer des symptômes de sevrage.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient. Prenez DESIPRAMINE exactement comme on vous l'a indiqué. Selon votre réponse à DESIPRAMINE et votre tolérabilité, votre médecin pourrait modifier votre dose. Si vous êtes une personne âgée, votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible.

Surdose :

Voici certains signes possibles de surdose :

- Changements du rythme cardiaque
- Sécheresse de la bouche
- Agitation
- Voir ou croire à des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations)
- Sensibilité au son
- Mouvements involontaires dans tout le corps
- Crises convulsives
- Coma

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de DESIPRAMINE (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre DESIPRAMINE, prenez-le dès que vous vous en apercevez. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez l'horaire posologique prescrit par votre médecin. Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de DESIPRAMINE?

Les effets secondaires possibles de DESIPRAMINE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires courants peuvent inclure :

- Sécheresse de la bouche
- Troubles de la vue

- Constipation
- Difficulté à vider la vessie
- Étourdissements
- Somnolence
- Fatigue
- Transpiration inhabituelle
- Tremblements
- Difficulté à dormir

Les autres effets secondaires comprennent les suivants :

- Mal de tête
- Prise ou perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes de santé mentale : anxiété, confusion, excitation, hallucinations, cauchemars, problèmes d'attention, troubles du sommeil		√	
Troubles du système nerveux : maladresse et manque de coordination, coma, engourdissement et picotements dans les mains et les pieds, engourdissement ou faiblesse des bras et des jambes, bourdonnements dans les oreilles, tremblements, secousses ou mouvements saccadés incontrôlés		√	
Convulsions (crises convulsives) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			√
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer; respiration sifflante; chute de la tension artérielle; nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; et enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Dépression de la moelle osseuse : tendance aux ecchymoses (bleus), saignements, saignements de nez, saignements des gencives, taches rouges sur la peau, fièvre et frissons, fatigue extrême, peau et lèvres pâles			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Troubles de la reproduction : modification de la libido, impuissance chez les hommes, augmentation du tissu mammaire (chez les hommes et les femmes), gonflement des testicules		√	
Augmentation ou baisse du taux de sucre dans le sang : besoin fréquent d'uriner, soif, faim, tremblements, transpiration et frissons, irritabilité, confusion, étourdissements	√		
Problèmes de foie : nausées ou vomissements, douleur ou enflure dans la partie supérieure de l'abdomen, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle, jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)		√	
Chute des cheveux inhabituelle ou cheveux qui se clairsemement de façon inhabituelle		√	
Problèmes digestifs : diarrhée, perte d'appétit, nausées, maux d'estomac, goût désagréable dans la bouche, maux d'estomac, vomissements	√		
Manie : humeur euphorique ou irritable, diminution du besoin de dormir, idées qui se bousculent		√	
Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux		√	
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		√	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou pression thoracique, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Accidents vasculaires cérébraux : faiblesse ou engourdissement soudain du bras, de la jambe ou du visage, surtout si c'est seulement d'un côté du corps; confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de coordination; sentiment soudain d'étourdissement ou maux de tête soudains et intenses, sans cause connue			√
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen; essoufflement; étourdissements; fatigue; sensation de tête légère; peau moite; transpiration; indigestion; anxiété; sensation d'évanouissement; et possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier			√
Troubles du rythme cardiaque : palpitations (rythme cardiaque trop rapide, trop fort ou irrégulier), changements du rythme ou de la fréquence cardiaque, rythme cardiaque anormalement rapide, étourdissements, évanouissement		√	
RARE			
Toxicité sérotoninergique : une réaction qui peut causer des sentiments d'agitation ou d'instabilité psychomotrice, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une forte transpiration, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			√
Glaucome à angle fermé (douleur soudaine aux yeux) : augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux et à la tête, enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour des yeux, vision trouble ou floue, perte soudaine de la vue		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique à l'abri de la chaleur.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur DESIPRAMINE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.

Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements sur le médicament destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir en consultant le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>. Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 7 septembre 2021