

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DESYREL** *

(chlorhydrate de trazodone)

comprimés

Antidépresseur

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de préparation :
le 29 juin 1979

Date de révision :
le 29 octobre 2004

* MC de Mead Johnson & Company, utilisée
sous license par Bristol-Myers Squibb Canada

N° de contrôle : 094864

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DESYREL***

(chlorhydrate de trazodone)

comprimés

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antidépresseur

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de trazodone est un composé psychoactif possédant des propriétés sédatives et antidépressives, dont le mécanisme d'action chez les humains n'est pas clair.

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 mais peut augmenter la quantité de médicament absorbée. Une fraction de 89 à 95 % de la trazodone se lie aux protéines *in vitro* aux concentrations obtenues à la suite de l'administration de doses thérapeutiques.

Métabolisme

Des études *in vitro* portant sur les microsomes de foie humain montrent que la trazodone est métabolisée en un métabolite actif, le m-chlorophénylpipérazine (mCPP), par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). On n'a pas encore bien caractérisé les autres voies métaboliques qui pourraient jouer un rôle dans le métabolisme de la trazodone.

Élimination

On a remarqué qu'une fraction de 60 à 70 % environ de la trazodone marquée au ¹⁴C était éliminée en deux jours dans les urines, et qu'une fraction était excrétée de 9 à 29 % sur une période de 60 à 100 heures dans les fèces.

Chez certains patients, DESYREL peut s'accumuler dans le plasma.

Interactions médicamenteuses

(Voir aussi PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses.) Des études *in vitro* portant sur le métabolisme révèlent 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, l'effet de l'administration de courte durée du ritonavir (200 mg, deux fois par jour, 4 doses) sur la

pharmacocinétique d'une seule dose de trazodone (50 mg). La C_{max} de la trazodone a augmenté de 34 %, l'ASC s'est accrue de 2,4 fois et la demi-vie, de 2,2 fois, tandis que la clearance a diminué de 52 %. On a observé des effets indésirables, comme des nausées, l'hypotension et la syncope lorsque le ritonavir et la trazodone ont été administrés en concomitance.

La carbamazépine active le CYP3A4. Par suite de l'administration concomitante de carbamazépine à 400 mg/jour et de trazodone à une dose de 100 à 300 mg par jour, la carbamazépine a réduit les concentrations plasmatiques de la trazodone et du mCPP de 76 et de 60 %, respectivement, comparativement aux valeurs notées avant l'administration de la carbamazépine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DESYREL (chlorhydrate de trazodone) est utile dans le soulagement symptomatique des états dépressifs.

CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité connue à la trazodone.

MISES EN GARDE

La trazodone a été associée au priapisme. Dans environ le tiers des cas signalés, on a dû recourir à une intervention chirurgicale et, chez certains de ces cas, on a signalé un dysfonctionnement érectile permanent ou l'impuissance. Les patients de sexe masculin ayant des érections prolongées ou inappropriées devraient cesser immédiatement la prise du médicament et consulter un médecin. Si l'état persiste pendant plus de 24 heures, le médecin traitant devrait consulter un urologue ou un spécialiste approprié afin de décider du traitement à entreprendre.

La prudence s'impose lorsque DESYREL est administré à des patients souffrant de maladie cardiaque. Il faut suivre de près l'état de ces patients, car des antidépresseurs (incluant DESYREL) ont été associés à des cas d'arythmies. De récentes études cliniques effectuées chez des patients présentant une cardiopathie préexistante indiquent que DESYREL (chlorhydrate de trazodone) peut être arythmogène chez certains patients de ce groupe. Les cas d'arythmie observés comprennent des cas isolés de contractions ventriculaires prématurées, d'extrasystoles ventriculaires couplées et deux cas d'épisodes brefs (3-4 battements) de tachycardie ventriculaire. Dans plusieurs rapports après commercialisation, on a signalé des cas d'arythmie chez des patients atteints d'une cardiopathie préexistante et chez certains qui ne l'étaient pas et qui étaient traités par DESYREL. L'utilisation de DESYREL n'est pas recommandée durant la phase initiale de récupération à la suite d'un infarctus du myocarde.

PRÉCAUTIONS

Généralités

La possibilité de suicide chez le patient déprimé est toujours présente au cours du traitement et jusqu'à ce qu'une rémission marquée survienne. Par conséquent, on doit tenir compte de cette

possibilité lorsqu'on détermine le nombre de comprimés à prescrire. De plus, les patients ayant des idées suicidaires ne devraient jamais avoir accès à une grande quantité de trazodone.

Des crises d'épilepsie tonico-clonique ont été observées chez un petit nombre de patients. La plupart de ces patients recevaient déjà des anticonvulsivants pour traiter un tel état.

Conduite d'une automobile

Puisque DESYREL (chlorhydrate de trazodone) peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour accomplir des tâches pouvant être dangereuses, telles que la conduite d'une automobile ou le fonctionnement de certaines machines, il faut prévenir le patient de ne pas s'engager dans de telles activités en cas de gêne fonctionnelle.

Interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* portant sur le métabolisme laissent supposer qu'il y a risque d'interactions médicamenteuses lorsque la trazodone est administrée en même temps que des inhibiteurs du CYP3A4. Le ritonavir, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté la C_{max} , l'ASC et la demi-vie d'élimination de la trazodone et en a diminué la clearance lorsqu'il est administré deux fois par jour, pendant deux jours. On a observé des effets indésirables incluant des nausées, l'hypotension et la syncope lorsqu'on a administré en concomitance le ritonavir et la trazodone. Il est probable que le kétoconazole, l'indinavir et les autres inhibiteurs du CYP3A4, tels que l'itraconazole ou la néfazodone, puissent entraîner des élévations substantielles des concentrations plasmatiques de la trazodone et, par conséquent, un risque accru d'effets indésirables. Si la trazodone est administrée en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, on devrait considérer l'administration d'une dose plus faible de trazodone.

Lorsqu'elle a été administrée en concomitance avec la trazodone, la carbamazépine a réduit les concentrations plasmatiques de la trazodone. On devrait suivre de près l'état des patients pour voir s'il est nécessaire de recourir à une dose plus élevée de trazodone lors d'un traitement concomitant.

La trazodone peut potentialiser les effets de l'alcool et ceux des barbituriques et des autres déprimeurs du SNC; il faut donc mettre en garde les patients.

Des concentrations sériques élevées de digoxine et de phénytoïne ont été observées chez les patients recevant DESYREL en association avec l'un ou l'autre de ces deux agents. On connaît peu de chose au sujet de l'interaction qui existe entre DESYREL et les anesthésiques généraux; par conséquent, on devrait cesser l'administration de DESYREL avant une chirurgie élective, aussi longtemps qu'il est cliniquement possible.

Puisqu'on ignore le risque d'interaction entre DESYREL et les inhibiteurs de la MAO, on devrait amorcer l'administration de DESYREL avec beaucoup de prudence en augmentant la dose progressivement, au besoin, lorsqu'un inhibiteur de la MAO est administré en association ou lorsque son administration a été interrompue peu de temps avant l'amorce du traitement par DESYREL.

DESYREL peut entraîner l'hypotension y compris l'hypotension orthostatique et la syncope; on doit donc l'administrer prudemment aux patients qui reçoivent des antihypertenseurs et adapter la dose de l'antihypertenseur, le cas échéant.

On doit également éviter de recourir aux électrochocs en association lors de l'administration de

cet agent à cause de l'absence d'expérience à ce sujet.

On a signalé des cas de diminution ou de prolongation du temps de prothrombine chez des patients sous warfarine prenant DESYREL.

Utilisation chez les femmes enceintes et les mères allaitantes

L'innocuité et l'utilisation de DESYREL n'ayant pas été établies chez les femmes enceintes, ce médicament ne devrait pas être administré aux femmes en âge de procréer à moins que, selon l'avis du médecin, les bienfaits pour la patiente ne l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Puisque DESYREL et/ou ses métabolites ont pu être décelés dans le lait d'animaux en lactation, on ne devrait pas l'administrer aux mères qui allaitent à moins que les avantages possibles ne l'emportent sur les risques éventuels pour l'enfant.

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de DESYREL n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Épreuves de laboratoire

On recommande d'établir le nombre de globules blancs et la formule leucocytaire chez les patients qui présentent un mal de gorge, de la fièvre ou d'autres signes d'infection ou de dyscrasie. De plus, l'administration de DESYREL devrait être interrompue si le nombre de globules blancs ou si le taux absolu des polynucléaires neutrophiles est inférieur à la normale.

Hyperprolactinémie et tumeurs du sein

Il existe des données suffisantes sur le plan expérimental pour conclure que l'administration prolongée de psychotropes, telle la trazodone, qui augmentent la sécrétion de prolactine, peut induire des néoplasmes mammaires chez les rongeurs lorsque les circonstances sont appropriées. D'après les expériences effectuées sur des cultures tissulaires *in vitro*, un tiers environ des cancers du sein chez l'humain dépendent de la prolactine, un facteur qui pourrait être important si l'on envisage l'administration de ces médicaments à une personne ayant déjà reçu un diagnostic de cancer du sein.

Même si l'on a signalé des cas de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'impuissance, la signification 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. Toutefois, ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées jusqu'à présent n'ont associé l'administration prolongée de ces médicaments à un effet cancérigène mammaire; les données disponibles à l'heure actuelle sont trop limitées pour être concluantes (voir la section TOXICOLOGIE).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables le plus souvent signalées sont la somnolence, les nausées et les vomissements, les céphalées et la xérostomie. Les autres réactions indésirables incluent les suivantes :

Troubles du comportement : somnolence, fatigue, léthargie, retard, sensation de tête légère, étourdissements, difficulté de concentration, confusion, troubles de la mémoire, désorientation,

excitation, agitation, anxiété, tension, nervosité, incapacité de se détendre, insomnie, cauchemars, colère, hostilité et, rarement, hypomanie, distorsions visuelles, hallucinations, délire et paranoïa.

Troubles neurologiques : tremblements, céphalées, ataxie, acathisie, raideur musculaire, troubles de l'élocution, retard de langage, vertiges, acouphènes, picotements dans les membres, paresthésie, faiblesse, crises d'épilepsie tonico-clonique (voir la section PRÉCAUTIONS) et, rarement, altération du langage, contraction musculaire, engourdissement, dystonie et mouvements involontaires.

Système autonome : xérostomie, vision trouble, diplopie, myosis, congestion nasale, constipation, transpiration, rétention urinaire, miction accrue et incontinence.

Troubles cardiovasculaires : hypotension orthostatique, hypertension, tachycardie, palpitations, essoufflement, apnée, syncope, arythmies, intervalle P-R prolongé, fibrillation auriculaire, bradycardie, activité ectopique ventriculaire (y compris tachycardie ventriculaire), infarctus du myocarde, arrêt cardiaque et bloc de conduction.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, malaises gastro-intestinaux, anorexie et augmentation de l'appétit.

Troubles endocriniens : priapisme (voir la section PRÉCAUTIONS), diminution et, plus rarement, augmentation de la libido, gain ou perte de poids, et, rarement, irrégularités menstruelles, éjaculation rétrograde et inhibition de l'éjaculation.

Réactions allergiques ou toxiques : éruptions cutanées, démangeaisons, œdème et, rarement, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, modifications des enzymes hépatiques et ictère par obstruction, angéite leucocytoclasique, éruptions maculopapuleuses purpuriques, photosensibilité et fièvre.

Autres : douleurs articulaires et musculaires, goût bizarre, ptyalisme, douleur à la poitrine, hématurie et yeux rouges, fatigués et irrités.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage par DESYREL (chlorhydrate de trazodone) peut entraîner une augmentation de la fréquence ou de la gravité de n'importe quelle des réactions indésirables signalées, par ex. l'hypotension et la sédation excessive. On a signalé le cas d'un patient qui avait tenté de se suicider et qui présentait des signes de somnolence et de faiblesse trois heures après l'ingestion de 7,5 grammes (soit 12,5 fois la dose quotidienne maximale) de chlorhydrate de trazodone. Ce patient s'est rétabli sans complications. On n'a signalé aucun décès à la suite d'un surdosage volontaire ou accidentel par la trazodone.

Il n'existe pas d'antidote particulier au chlorhydrate de trazodone. Par conséquent, il faut appliquer des mesures symptomatiques et amorcer un traitement de soutien en présence d'un surdosage. Lorsqu'on soupçonne un cas de surdosage, le patient devrait être hospitalisé aussi rapidement que possible et subir un lavage d'estomac. La diurèse forcée peut aussi être utile pour faciliter l'élimination du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut amorcer le traitement à une faible dose et la majorer graduellement; on doit noter rigoureusement la réponse clinique du patient et tout signe d'intolérance. Il faut se rappeler qu'il peut y avoir un décalage avant la manifestation d'une 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 habituelle chez les adultes

La dose initiale recommandée est de 150 à 200 mg par jour, répartie en deux ou trois prises. DESYREL (chlorhydrate de trazodone) devrait être pris peu de temps après un repas ou une légère collation de façon à réduire l'incidence des réactions indésirables. Cette dose devrait être augmentée progressivement par paliers de 50 mg, selon la tolérance et la réponse du patient, habituellement jusqu'à 300 mg par jour en doses fractionnées. Dans certains cas, des doses de 400 mg par jour peuvent être nécessaires, et chez les patients hospitalisés, elles peuvent aller jusqu'à 600 mg par jour, mais rarement. 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.

Lorsqu'une réponse appropriée a été obtenue, la dose peut être réduite progressivement et adaptée selon la réponse thérapeutique. Au cours du traitement d'entretien de longue durée, la dose devrait être maintenue à la concentration efficace la plus faible.

Utilisation chez les personnes âgées

Lorsque cet agent est administré à une personne âgée, les doses ne devraient pas dépasser la moitié de la dose recommandée pour les adultes et la posologie doit être adaptée selon la tolérance et la réponse du patient.

Puisque l'innocuité et l'efficacité de DESYREL n'ont pas été déterminées chez les enfants, il n'est pas recommandé d'administrer ce médicament à ce groupe de patients.

PRÉSENTATION

Les comprimés DESYREL (chlorhydrate de trazodone) à 50 mg ronds, biconvexes, de couleur orange, portent d'un côté, sur le pourtour, les inscriptions « DESYREL » et « BL » et, de l'autre, une rainure. Flacons de 100 comprimés.

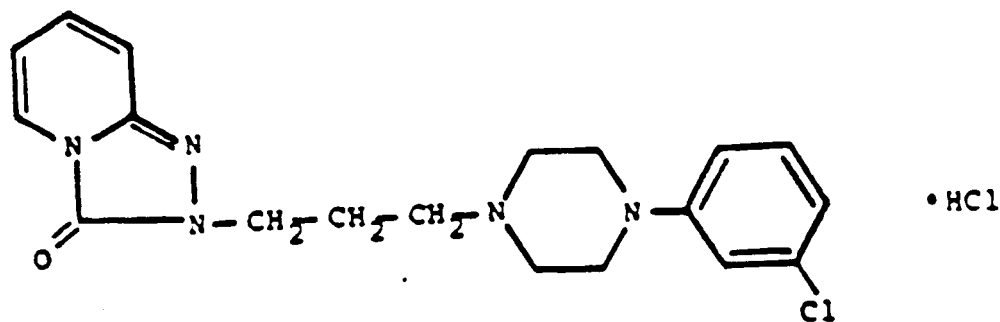
Les comprimés DESYREL (chlorhydrate de trazodone) à 100 mg ronds, biconvexes, de couleur blanc à blanc cassé, portent d'un côté, sur le pourtour, les inscriptions « DESYREL » et « BL » et, de l'autre, une rainure. Flacons de 100 comprimés.

DESYREL fait partie des médicaments de l'annexe F.

CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

Le chlorhydrate de trazodone n'est pas relié sur le plan chimique à d'autres antidépresseurs connus. Sa formule chimique est chlorhydrate de 2-(3-(4-(3-chloro-phényl)-1-pipérazinyle)-

propyl)-s-triazolo-(4,3-a)pyridine-3 (2H)-1 dont la formule développée est la suivante :



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

La trazodone empêche la captation de la sérotonine par la membrane. De faibles doses du médicament empêchent la déplétion de la sérotonine dans le cerveau causée par la fenfluramine, mais des doses de 50 mg/kg n'altèrent pas la concentration de la sérotonine dans le cerveau du rat. Au cours d'études expérimentales, on a observé que la trazodone est un faible inhibiteur du recaptage de la noradrénaline, mais qu'il est presque inactif contre la 1-dopa, l'histamine et l'acétylcholine. Ce produit ne possède aucune activité inhibitrice connue contre la monoamine-oxydase.

La trazodone est dotée de propriétés dépressives sur le SNC se traduisant par une diminution de l'activité motrice chez le chat, le rat et la souris, et par une augmentation de la période de sommeil provoqué par l'hexobarbital chez la souris. Il inhibe également la réaction du conditionnement d'évitement chez le rat à des doses qui n'influencent pas la réponse inconditionnée (dose efficace₅₀ (DE₅₀) = 19,5 mg/kg par voie orale). La trazodone ne possède pas d'effets anticonvulsivants, cataleptogéniques ou contre la réserpine et son activité myorelaxante est très faible.

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 d'une façon significative à l'aide d'une dose de 12,5 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale. La trazodone a protégé les souris groupées contre la toxicité provoquée 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 d'abord produit une chute de la pression sanguine moyenne, suivie d'une modification de l'ÉCG, reliée directement à la présence de l'hypotension. Chez le chien anesthésié, des doses se situant entre 1 et 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 d'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

DL₅₀ en mg/kg (Intervalle de confiance de 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 a signalé la dyspnée, la salivation, le ptosis, l'agressivité, l'hypoactivité, la prostration et les convulsions cloniques.

Toxicité subaiguë et toxicité 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 provoqué quelques décès. Chez le chien, les 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 dans le régime alimentaire s'est traduite par une augmentation significative du poids du foie comparativement au groupe de rats témoins et par une augmentation de poids légèrement moindre chez les mâles. Les chiens ayant reçu des doses de 5 et de 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, de 30, de 100 et de 300 mg/kg/jour. Dans chacun des groupes traités, on a observé une diminution du gain pondéral et chez les mâles ayant reçu la dose la plus élevée, une diminution significative de l'apport alimentaire. À la dose la plus faible, on n'a noté aucun effet comportemental ni pathologique alors que chez le rat ayant reçu 100 mg/kg, on a pu constater une certaine léthargie et la salivation immédiatement après l'administration de la dose. À la dose la plus élevée, on a observé une salivation excessive, les animaux sont devenus inactifs et ont adopté la position de décubitus ventral pendant trois heures environ après l'administration de la dose. On a également constaté des tremblements corporels à l'occasion. Une tolérance à toutes ces réactions s'est établie à l'intérieur d'une période de 30 semaines.

On a administré des doses orales de 0, de 10 et de 40 mg/kg/jour à des chiens Beagle pendant un an. Toutefois, après 8 semaines d'administration, on a dû réduire la dose la plus élevée à 30 mg/kg/jour à la suite du décès de 3 chiens sur 10 dans ce groupe. À la dose de 10 mg/kg, on n'a observé aucun signe anormal. Quant au groupe ayant reçu 20 mg/kg, on a signalé, à une occasion, un animal en état de prostration et d'essoufflement qui haletait, et le décès inattendu d'un autre animal vers la fin de l'étude. À la dose de 40 mg/kg, on a observé occasionnellement l'ataxie transitoire, le 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 de un cas d'anémie transitoire dans le groupe recevant 20 mg/kg et d'une légère élévation de l'ALT durant les trois derniers mois de l'étude chez deux des six chiens ayant reçu la dose la plus élevée.

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

Études portant sur la reproduction

On a effectué un certain nombre d'études sur la reproduction. À 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. À 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 du 10^e au 15^e jour et du 6^e au 15^e jour de la gestation, respectivement. 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. Des 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.

Études portant sur la carcinogénèse

Une étude portant sur la carcinogénèse chez le rat, d'une durée de deux ans, a été effectuée à des doses de 0, de 40 et de 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. À 12, 13 et 14 mois, la fréquence de masses palpables (tumeurs mammaires, kystes, etc.) a également augmenté chez les deux groupes traités. Ces observations peuvent être reliées aux effets de la trazodone sur la sécrétion de prolactine. (L'administration aiguë a causé une augmentation des taux sériques de prolactine; 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; toutefois, la mort prématurée attribuable à la néphrite ou à d'autres causes peut avoir eu une certaine influence sur ces observations.

RÉFÉRENCES CHOISIES

Préclinique

1. Baiocchi, L. et coll., Basic metabolites of trazodone in humans, *Arzneim.-Forsch*, 24: 1699, 1974.
2. Catanese, B. et Lisciani, R. Investigations on the absorption and distribution of trazodone or AF 1161 in rats, dogs and humans, *Boll. Chim. Farm*, 109: 369, 1970.
3. Garattini, S. et coll., Effects of trazodone on serotonin in the brain and platelets of the rat, *Biochem. Pharmacol*, 25: 13, 1976.
4. Scorza-Barcellona, P., Investigations on the possible teratogenic effects of trazodone in rats and rabbits, *Boll. Chim. Farm*, 109: 323, 1970.
5. Silvestrini, B. et coll., Pharmacological properties of AF 1161, a new psychotropic drug, *Int. J. Neuropharmacol.*, 7: 587, 1968.

Clinique

1. Fabre, L.F. et coll., Trazodone efficacy in depression: A double-blind comparison with imipramine and placebo in day-hospital type patients, *Curr. Ther. Res.*, 25: 827, 1979.
2. Goldberg, Harold L. et coll., Treatment of Neurotic Depression with a New Antidepressant, *J. of Clinical Psychopharm*, vol. 1, n° 6: 35S-38S, 1981.
3. Gerner, R. et coll., Treatment of Geriatric Depression with Trazodone, Imipramine and Placebo: A Double-Blind Study, *J. of Clinical Psychiatry*, vol. 41, n° 6: 216-220, 1980.
4. Kellams, Jeffrey J. et coll., Trazodone, A New Antidepressant: Efficacy and Safety in Endogenous Depression, *J. of Clinical Psychiatry*, vol. 40, n° 9: 390-395, 1979.
5. Gershon, Samuel et coll., Lack of Anticholinergic Side Effects with a New Antidepressant - Trazodone, *J. of Clinical Psychiatry*, vol. 41, n° 3: 100-104, 1980.
6. Feighner, John P., Trazodone, A Triazolopyridine Derivative, in Primary Depressive Disorder, *J. of Clinical Psychiatry*, vol. 41, n° 7: 250-255, 1980.
7. Trazodone. Compte rendu du 1^{er} symposium international, Montréal, 1973, dans *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, vol. 9 (éd. Ban, T.A. et Silvestrini, B.), Karger, 1974.
8. Goldstein, I. et coll., Pharmacologic Detumescence: The Alternative to Surgical Shunting, *J. of Urology*, avril 1986, 135 (4: PEII): 308A.
9. Padma-Nathan, H. et coll., Treatment of Prolonged or Priapistic Erections Following Intracavernosal Papaverine Therapy, *Seminars in Urology*, 1986, IV (4): 236-238.
10. Gamble, Donald E. et Peterson, Linda G., Trazodone Overdose: Four Years of Experience From Voluntary Reports, *J. of Clinical Psychiatry*, vol. 47, n° 11: 544-546, 1986.