

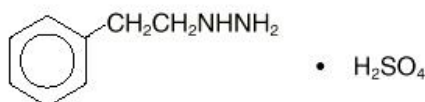
NARDIL®
(Comprimés de sulfate de phénelzine, USP (United States
Pharmacopeia, Pharmacopée des États-Unis)

Suicidalité et médicaments antidépresseurs

Lors d'études à court terme sur le trouble dépressif majeur (TDM) et autres troubles psychiatriques, les antidépresseurs ont augmenté le risque de pensées et de comportements suicidaires (suicidalité) chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes par rapport au placebo. Toute personne envisageant l'utilisation de Nardil ou de tout autre antidépresseur chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune adulte doit évaluer le risque par rapport au besoin clinique. Des études à court terme n'ont pas montré d'augmentation du risque de suicidalité avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les adultes âgés de plus de 24 ans ; une réduction du risque a été observée avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les adultes âgés d'au moins 65 ans. La dépression et certains autres troubles psychiatriques sont eux-mêmes associés à des augmentations du risque de suicide. Les patients de tous âges qui ont débuté un traitement antidépresseur doivent être correctement surveillés et observés étroitement afin de détecter une aggravation clinique, un risque suicidaire ou des changements de comportement inhabituels. Les familles et les soignants doivent être avertis du besoin d'étroite observation et de communication avec le prescripteur. L'utilisation de Nardil n'est pas autorisée dans la population pédiatrique. (Voir la rubrique Mises en garde : Risque d'aggravation clinique et de suicide, Précautions à prendre : Informations destinées au patient et Précautions à prendre : Usage pédiatrique)

DESCRIPTION

NARDIL® (sulfate de phénelzine) est un inhibiteur puissant de la monoamine oxydase (IMAO). Le sulfate de phénelzine est un dérivé de l'hydrazine. Il a un poids moléculaire de 234,27 et sa formule chimique est la suivante : $C_8H_{12}N_2 \cdot H_2SO_4$. Sa structure chimique est décrite ci-dessous :



poids moléculaire : 234,27

Chaque comprimé pelliculé de NARDIL pour administration orale contient une quantité de sulfate de phénelzine équivalente à 15 mg de phénelzine base et les substances inertes suivantes : mannitol, USP ; croscarmellose sodique, NF ; povidone, USP ; EDTA de disodium, USP ; stéarate de magnésium, NF ; alcool isopropylique , USP ; eau purifiée, USP ; Opadry orange Y30-13242A.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La monoamine oxydase est un système enzymatique complexe, largement distribué à travers l'organisme. Les médicaments inhibiteurs de la monoamine oxydase au laboratoire sont associés à un certain nombre d'effets cliniques. Ainsi, on ignore ce qui est responsable des effets cliniques observés entre l'inhibition de l'IMAO proprement dite, les autres actions pharmacologiques, ou s'il s'agit d'une interaction des deux. Par conséquent, le médecin doit mieux connaître les effets produits par les médicaments de cette classe.

Pharmacocinétique

Absorption – Après une administration unique de 30 mg de NARDIL® (2 comprimés de 15 mg), une concentration plasmatique moyenne maximale (C_{max}) de 19,8 ng/ml a été atteinte 43 minutes (T_{max}) après administration.

Métabolisme – NARDIL® est fortement métabolisé, principalement par oxydation via la monoamine oxydase. Après une administration orale de ¹³C₆-phénelzine, 73 % de la dose administrée ont été récupérés dans l'urine sous forme d'acide phénylacétique et d'acide parahydroxyphénylacétique dans les 96 heures. L'acétylation de N²-acétylphénelzine est peu importante.

Élimination – La demi-vie moyenne d'élimination après une administration unique de 30 mg est de 11,6 heures. La pharmacocinétique à dose multiple n'a pas été étudiée chez l'homme.

INDICATIONS ET UTILISATIONS

NARDIL s'est révélé efficace chez les patients dépressifs cliniquement caractérisés de « atypiques », « non endogènes », ou « névrosés ». Ces patients présentent souvent un mélange d'anxiété et de dépression et des traits phobiques ou hypochondriaques. Les preuves de son utilité chez les patients sévèrement dépressifs présentant des traits endogènes sont moins concluantes.

NARDIL ne doit que dans de rares cas être utilisé en tant qu'antidépresseur de premier choix. En revanche, il est plus adapté aux patients qui n'ont pas répondu aux médicaments plus couramment utilisés dans ces affections.

CONTRE-INDICATIONS

NARDIL ne doit pas être utilisé dans les circonstances suivantes : patients allergiques au médicament ou ses ingrédients, phéochromocytome, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale sévère ou maladie rénale, antécédents de maladie du foie ou de tests de la fonction hépatique anormaux.

La potentialisation des substances sympathomimétiques et de leurs dérivés par les IMAO peut donner lieu à des crises hypertensives (voir rubrique MISES EN GARDE). Les patients traités par NARDIL ne doivent donc pas prendre de médicaments sympathomimétiques (notamment amphétamines, cocaïne, méthylphénidate, dopamine, adrénaline et noradrénaline) ou ses dérivés (y compris méthyldopa, L-dopa, L-tryptophane, L-tyrosine et phénylalanine). Les crises hypertensives se produisant pendant le traitement par NARDIL peuvent également être provoquées par l'ingestion d'aliments ayant des taux élevés de tyramine ou de dopamine. Par conséquent, les patients traités par NARDIL doivent éviter les aliments à haute teneur en protéines ayant subi une dégradation protéique par vieillissement, fermentation, saumurage, fumaison ou contamination bactérienne. Les patients doivent également éviter les fromages (en particulier les variétés qui ont fait l'objet d'un vieillissement), les harengs marinés, la bière, le vin, le foie, les extraits de levure (y compris la levure de bière en grandes quantités), la saucisse sèche (y compris le salami de Gênes, le saucisson, le pepperoni et bologne du Liban), les cosses de fèves (gourgane) et le yaourt. Des quantités excessives de caféine et de chocolat peuvent également provoquer des réactions hypertensives.

NARDIL ne doit pas être utilisé en association avec du dextrométhorphan ou un dépresseur du SNC tel que l'alcool et certaines substances stupéfiantes. Des excitations, crises convulsives, délire, hyperpyrexie, collapsus cardio-vasculaire, coma et décès ont été rapportés chez des patients sous IMAO ayant reçu une dose unique de mépéridine. NARDIL ne doit pas être administré en même temps ou dans une succession rapide, que d'autres IMAO

étant donné la possibilité d'apparition de CRISES HYPERTENSIVES et de convulsions, fièvre, forte sudation, excitation, délire, tremblements, coma et collapsus cardio-vasculaire.

L'utilisation concomitante avec la mépéridine est contre-indiquée (voir rubrique MISES EN GARDE).

Une liste des IMAO par nom générique est donnée ci-dessous :

chlorydrate de pargyline
et méthylclothiazide
furazolidone
isocarboxazide
procarbazine
tranylecypromine

NARDIL ne doit également pas être utilisé en association avec le chlorhydrate de buspirone, étant donné que plusieurs cas de pression artérielle élevée ont été rapportés chez des patients sous IMAO ayant ensuite reçu du chlorhydrate de buspirone. Prévoir un intervalle d'au moins 14 jours entre l'interruption de NARDIL et l'instauration d'un autre antidépresseur ou du chlorhydrate de buspirone, ou l'interruption d'un autre IMAO et l'instauration de NARDIL.

Des cas d'effets indésirables graves ont été rapportés (notamment une hyperthermie, une rigidité, des myoclonies et un décès) lorsque des médicaments sérotoninergiques (par exemple la dexfenfluramine, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, le citalopram, la venlafaxine) ont été associés à un IMAO. Par conséquent, l'utilisation concomitante de NARDIL avec des agents sérotoninergiques est contre-indiquée (voir rubrique PRÉCAUTIONS A PRENDRE-Interactions médicamenteuses). Prévoir un intervalle d'au moins 14 jours entre l'interruption d'un IMAO et l'instauration d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou vice-versa, à l'exception de la fluoxétine. Prévoir au moins cinq semaines entre l'interruption de la fluoxétine et l'instauration de NARDIL et au moins 14 jours entre l'interruption de NARDIL et l'instauration de la fluoxétine, ou d'autres agents sérotoninergiques. Avant d'instaurer NARDIL après l'utilisation d'autres agents sérotoninergiques, il faut laisser un temps suffisant pour permettre la clairance de l'agent sérotoninergique et de ses métabolites actifs.

Il a été rapporté que l'association d'IMAO au tryptophane provoquait des syndromes comportementaux et neurologiques incluant une désorientation, une confusion, une amnésie, un délire, une agitation, des signes d'hypomanie, une ataxie, une myoclonie, une hyperréflexie, un frissonnement, des oscillations oculaires et des signes de Babinski.

L'administration concomitante d'un IMAO et du chlorhydrate de bupropion (Wellbutrin®) est contre-indiquée. Prévoir un intervalle d'au moins 14 jours entre l'interruption d'un IMAO et l'instauration d'un traitement par chlorhydrate de bupropion.

Les patients prenant NARDIL ne doivent pas effectuer une intervention chirurgicale non urgente nécessitant une anesthésie générale. Ils ne doivent pas non plus recevoir de cocaïne ou un anesthésique local contenant des vasoconstricteurs sympathomimétiques. Les effets hypotensifs possibles lors de l'association de NARDIL et d'une anesthésie épidurale doivent être considérés. Le traitement par NARDIL doit être interrompu au moins 10 jours avant une intervention chirurgicale non urgente.

Les IMAO, y compris NARDIL, sont contre-indiqués chez les patients recevant de la guanéthidine.

MISES EN GARDE

Risque d'aggravation clinique et de suicide

Les patients atteints d'un trouble dépressif majeur (TDM) aussi bien adultes que pédiatriques, peuvent présenter une aggravation de leur dépression et/ou l'émergence d'idées et de comportements suicidaires (suicidalité) ou de changements de comportement inhabituels, qu'ils prennent ou non des médicaments antidépresseurs, et ce risque peut persister jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Le suicide est un risque connu de la dépression et de certains autres troubles psychiatriques, et ces troubles sont eux-mêmes les plus grands facteurs prédictifs du suicide. Toutefois, il existe une préoccupation ancienne selon laquelle les antidépresseurs pourraient jouer un rôle dans le déclenchement de l'aggravation de la dépression et l'émergence de la suicidalité chez certains patients au cours des phases précoces du traitement. Des analyses poolées d'études contrôlées par placebo à court terme sur des médicaments antidépresseurs (ISRS et autres) ont montré que ces médicaments augmentaient le risque de pensées et de comportements suicidaires (suicidalité) chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (âgés de 18 à 24 ans) atteints d'un trouble dépressif majeur (TDM) et d'autres troubles psychiatriques. Des études à court terme n'ont pas montré d'augmentation du risque de suicidalité avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les adultes âgés de plus de 24 ans ; une réduction du risque a été observée avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les adultes âgés d'au moins 65 ans.

Les analyses poolées d'études contrôlées par placebo chez des enfants et des adolescents atteints d'un TDM, d'un trouble obsessionnel compulsif (TOC), ou d'autres troubles psychiatriques ont inclus 24 études à court terme sur 9 médicaments antidépresseurs chez plus de 4 400 patients. Des analyses poolées d'études contrôlées par placebo chez des adultes atteints d'un TDM ou d'autres troubles psychiatriques ont inclus un total de 295 études à court terme (durée médiane de 2 mois) sur 11 médicaments antidépresseurs chez plus de 77 000 patients. Il a été observé une variation considérable du risque de suicidalité entre les différents médicaments, mais pour presque tous les médicaments étudiés, il a été noté une tendance à l'augmentation du risque chez les jeunes patients. Des différences dans le risque absolu de suicidalité ont été observées entre les différentes indications, l'incidence la plus élevée concernant le TDM. Toutefois, les différences de risque (médicament versus placebo) ont été relativement stables au sein des strates d'âge et dans toutes les indications. Les différences de risque (différence entre le médicament et le placebo dans le nombre de cas de suicidalité pour 1 000 patients traités) sont fournies dans le tableau 1.

Tableau 1	
Tranche d'âge	Différence entre le médicament et le placebo en nombre de cas de suicidalité pour 1 000 patients traités
	Augmentations par rapport au placebo
<18	14 cas supplémentaires
18-24	5 cas supplémentaires
	Diminutions par rapport au placebo
25-64	1 cas en moins
≥ 65	6 cas en moins

Aucun suicide ne s'est produit dans aucune des études pédiatriques. Des suicides ont été observés dans les études chez les adultes, mais leur nombre n'était pas suffisant pour en conclure à un effet du médicament sur le suicide.

On ignore si le risque de suicidalité s'étend à l'utilisation à plus long terme, c.-à-d., au-delà de plusieurs mois. Toutefois, il existe des preuves substantielles provenant d'études contrôlées par placebo du traitement d'entretien chez des adultes dépressifs que l'utilisation d'antidépresseurs peut retarder la récurrence de la dépression.

Il convient de surveiller étroitement l'apparition de signes évoquant une aggravation clinique, un risque suicidaire ou des changements de comportement inhabituels, chez tous les patients traités par des antidépresseurs pour une quelconque indication, surtout pendant les tous premiers mois du traitement médicamenteux, ou lors d'un changement de la posologie, que ce soit une augmentation ou une diminution.

Les symptômes suivants d'anxiété, agitation, attaques de panique, insomnie, irritabilité, hostilité, agressivité, impulsivité, akathisie (agitation psychomotrice), hypomanie et manie, ont été rapportés chez les patients adultes et pédiatriques traités par des antidépresseurs pour trouble dépressif majeur ainsi que pour d'autres indications, psychiatriques et non psychiatriques. Bien qu'aucun lien causal entre l'émergence de tels symptômes et l'aggravation de la dépression et/ou l'émergence de pulsions suicidaires n'ait été établi, on craint que de tels symptômes puisse être des signes d'émergence d'une suicidalité.

Une modification du schéma thérapeutique doit être envisagée, notamment l'interruption possible du traitement, chez les patients dont la dépression continue à s'aggraver, ou qui développent une suicidalité ou des symptômes pouvant être des signes évoquant une aggravation de la dépression (ou une suicidalité), en particulier si ces symptômes sont sévères, d'apparition brutale, ou s'ils ne faisaient pas partie des symptômes inauguraux du patient.

Les familles et les aidants des patients traités par des antidépresseurs pour trouble dépressif majeur ou pour d'autres indications, psychiatriques ou non, doivent être alertés de la nécessité de surveiller les patients afin de déceler toute apparition d'une agitation, d'une irritabilité, de changements de comportement inhabituels, et les autres symptômes décrits plus haut, ainsi que l'apparition d'une suicidalité, et de signaler immédiatement de tels symptômes aux prestataires de soins de santé. Une telle surveillance doit inclure l'observation quotidienne par les familles et les aidants. Les prescriptions de Nardil doivent être faites à la posologie minimale permettant la bonne prise en charge des patients, afin de réduire le risque de surdosage.

Dépistage du trouble bipolaire chez les patients : Un épisode dépressif majeur peut être la manifestation initiale d'un trouble bipolaire. On estime généralement (bien que cela ne soit pas établi au cours d'études contrôlées) que le traitement d'un tel épisode par un antidépresseur seul peut augmenter le risque de précipitation d'un épisode mixte/maniaque chez des patients à risque de trouble bipolaire. On ignore si l'un des symptômes décrits ci-dessus représente une telle conversion. Toutefois, avant de commencer le traitement antidépresseur, les patients présentant des symptômes dépressifs doivent être correctement évalués pour vérifier s'ils sont à risque d'un trouble bipolaire ; une telle évaluation doit comprendre le recueil détaillé des antécédents psychiatriques, notamment les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression. Il convient de noter que Nardil n'est pas indiqué dans le traitement de la dépression bipolaire.

Il convient de noter que NARDIL n'est pas indiqué dans le traitement d'une indication quelconque dans la population pédiatrique.

Les effets indésirables les plus graves avec NARDIL concernent des modifications de la pression artérielle.

Crises hypertensives : le principal effet indésirable associé à l'administration de NARDIL est la survenue de crises hypertensives, qui ont parfois été fatales.

Ces crises se caractérisent par un ou plusieurs des symptômes suivants : maux de tête occipitaux pouvant se propager à l'avant de la tête, palpitation, raideur ou douleur de la nuque, nausées, vomissements, sudation (parfois accompagnée de fièvre et parfois d'un rhume, peau moite), mydriase et photophobie. Une tachycardie ou une bradycardie peuvent être observées et peuvent être associées à une douleur thoracique constrictive.

REMARQUE : une hémorragie intracrânienne a été rapportée en lien avec l'augmentation de la pression artérielle.

La pression artérielle doit être fréquemment observée afin de détecter l'existence d'une réponse vasopressive chez tous les patients recevant NARDIL. Le traitement doit être immédiatement interrompu en cas de survenue de palpitation ou de maux de tête fréquents pendant le traitement.

Traitement recommandé lors d'une crise hypertensive : En cas de survenue d'une crise hypertensive, NARDIL doit être interrompu immédiatement et un traitement destiné à abaisser la pression artérielle doit être immédiatement instauré. D'après les éléments actuels, la phentolamine est recommandée (le dosage rapporté pour la phentolamine est de 5 mg par voie intraveineuse). Il faut prendre soin d'administrer lentement le médicament afin d'éviter de produire un effet hypotenseur excessif. La fièvre doit être traitée par refroidissement externe.

Mise en garde du patient : Tous les patients doivent être alertés que les aliments, boissons et médicaments suivants doivent être évités pendant le traitement par NARDIL, et pendant deux semaines après l'arrêt de ce dernier.

Aliments et boissons à éviter

Les viandes et poissons

- Le hareng mariné
- Le foie
- La saucisse sèche (y compris le salami de Gênes, le saucisson, le pepperoni et le bologne du Liban)

Les légumes

- Les cosses de fèves (gourgane)
- La choucroute

Les produits laitiers

- Le fromage (exceptions : fromage frais et fromage blanc)
- Le yaourt

Boissons

- La bière et le vin
- Bière et produits du vin sans alcool et à teneur réduite en alcool

Divers

- Les extraits de levure (y compris la levure de bière en grandes quantités)
- Les extraits de viande
- Les quantités excessives de chocolat ou de caféine

Les aliments avariés ou réfrigérés, manipulés ou conservés de façon inappropriée, par exemple les aliments riches en protéine comme les viandes, le poisson et les produits laitiers, notamment les aliments qui peuvent avoir subi une dégradation protéique par vieillissement, saumurage, fermentation, fumaison en vue d'en accroître la saveur, doivent être évités.

Médicaments en vente libre à éviter

Préparations contre le rhume et la toux (notamment celles contenant du dextrométhorphan)

Décongestionnants nasaux (comprimés, gouttes ou sprays)

Médicaments contre le rhume des foins Médicaments pour les sinus

Médicaments à inhaler contre l'asthme Médicaments

coupe-faim Médicaments amaigrissants Pilules magiques

Préparations à base de L-tryptophane

En outre, certains médicaments délivrés sur ordonnance doivent être évités. Par conséquent, les patients soignés par un autre médecin ou dentiste doivent l'informer qu'ils prennent NARDIL.

Les patients doivent être alertés que la consommation des aliments, boissons ou médicaments mentionnés plus haut peut provoquer une réaction caractérisée par des maux de tête et d'autres symptômes graves dus à l'augmentation de la pression artérielle, à l'exception du dextrométhorphan qui peut provoquer des réactions similaires à celles observées avec la mépéridine. En outre, une interaction a été rapportée entre NARDIL et le dextrométhorphan (ingéré sous la forme d'une pastille) à l'origine d'une somnolence et d'un comportement étrange.

Les patients doivent être invités à signaler rapidement la survenue de maux de tête ou d'autres symptômes inhabituels.

Utilisation concomitante avec les médicaments dérivés de la dibenzazépine

Si la décision est prise d'administrer NARDIL en même temps que d'autres médicaments antidépresseurs, ou dans les 10 jours qui suivent l'arrêt du traitement antidépresseur, le patient doit être averti par le médecin du risque d'interaction médicamenteuse indésirable.

Une liste des médicaments dérivés de la dibenzazépine par nom générique est donnée ci-dessous :

- chlorydrate de nortriptyline
- chlorydrate d'amitriptyline
- chlorydrate de perphénazine et d'amitriptyline
- chlorydrate de clomipramine
- chlorydrate de désipramine
- chlorydrate d'imipramine
- doxépine
- carbamazépine
- Chlorydrate de cyclobenzaprine

amoxapine
chlorydrate de maprotiline
maléate de trimipramine
chlorydrate de protriptyline
mirtazapine

NARDIL doit être utilisé avec prudence en association avec des médicaments antihypertenseurs, notamment les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants, car cela peut entraîner des effets hypotenseurs exagérés.

Utilisation pendant la grossesse: L'utilisation sûre de NARDIL pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été établie. Le bénéfice éventuel de ce médicament, s'il est utilisé pendant la grossesse, l'allaitement ou chez les femmes en âge de procréer, doit être évalué par rapport au risque éventuel encouru par la mère ou le fœtus.

Des doses de NARDIL chez la souris gravide dépassant largement la dose maximale recommandée chez l'homme ont provoqué une diminution significative de la progéniture viable par souris. En outre, la croissance de jeunes chiens et rats a été retardée par des doses dépassant la dose maximale chez l'homme.

PRÉCAUTIONS

Informations destinées au patient

Les prescripteurs ou d'autres professionnels de santé doivent informer les patients, leurs familles et leurs aidants à propos des bénéfices et des risques associés au traitement par Nardil et doivent les conseiller sur son usage approprié. Un manuel des médicaments destiné au patient sur les « médicaments antidépresseurs, dépression et autres maladies mentales graves et pensées ou actions suicidaires » est disponible pour Nardil. Le prescripteur ou le professionnel de santé doit inviter les patients, leurs familles et leurs aidants à lire le manuel des médicaments et doit les aider à en comprendre le contenu. Les patients doivent se voir offrir la possibilité de discuter du contenu du manuel des médicaments et de recevoir des réponses à toutes les questions qu'ils se posent. Le texte complet de ce manuel des médicaments est réimprimé à la fin de ce document.

Les patients doivent être avertis des problèmes suivants et invités à alerter leur prescripteur s'ils apparaissent pendant leur traitement par Nardil.

Risque d'aggravation clinique et de suicide : Les patients, leurs familles et leurs aidants doivent être encouragés à la vigilance en cas d'apparition des symptômes suivants : anxiété, agitation, attaques de panique, insomnie, irritabilité, hostilité, agressivité, impulsivité, akathisie (agitation psychomotrice), hypomanie, manie, autres modifications inhabituelles du comportement, aggravation de la dépression et idées suicidaires, en particulier au début du traitement antidépresseur et lorsque la dose est ajustée à la hausse ou à la baisse. Les familles et les aidants des patients doivent être avertis de rechercher l'apparition de tels symptômes chaque jour, car les changements peuvent être brutaux. De tels symptômes doivent être signalés au prescripteur du patient ou à un professionnel de santé, en particulier s'ils sont sévères, d'apparition brutale, ou s'ils ne faisaient pas partie des symptômes inauguraux du patient. De tels symptômes peuvent être associés

à un risque accru de pensées et de comportement suicidaires et indique le besoin d'une surveillance très étroite et éventuellement d'apporter des modifications au traitement.

Usage pédiatrique-La sécurité d'emploi et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies (voir l'encadré MISES EN GARDE et MISES EN GARDE—Risque d'aggravation clinique et de suicide).

Quiconque envisage l'utilisation de NARDIL chez l'enfant ou l'adolescent doit évaluer les risques éventuels par rapport au besoin clinique.

Il a été rapporté que Nardil, comme d'autres dérivés de l'hydrazine, induisait des tumeurs pulmonaires et vasculaires lors d'une étude non contrôlée durant toute la vie chez des souris.

Chez les patients dépressifs, le risque de suicide doit toujours être envisagé et les mesures adéquates doivent être prises. Il est recommandé de surveiller attentivement les patients traités par NARDIL jusqu'à ce que la dépression soit contrôlée. Si nécessaire, des mesures supplémentaires (traitement par électrochocs, hospitalisation, etc.) doivent être instaurées.

Tous les patients sous traitement par NARDIL doivent être étroitement suivis afin de déceler tout symptôme d'hypotension orthostatique. Les effets indésirables hypotenseurs se sont produits aussi bien chez les patients hypertendus que normotendus et hypotendus. La pression artérielle redescend rapidement au niveau précédant le traitement lorsque la prise du médicament est arrêtée ou que la posologie est réduite.

Étant donné que NARDIL peut faire varier le seuil convulsif, des précautions appropriées doivent être prises lors du traitement des patients épileptiques.

Parmi les effets indésirables plus graves signalés avec quelque régularité, l'hypomanie est le plus courant. Cette réaction est essentiellement limitée aux patients chez qui coexistent d'une part des troubles caractérisés par des symptômes hypercinétiques et d'autre part un affect dépressif (masquant ces troubles); l'hypomanie est habituellement apparue avec l'amélioration de la dépression. En cas d'agitation, cette dernière peut augmenter sous NARDIL. Hypomanie et agitation ont aussi été signalées à des doses supérieures aux doses recommandées ou après un traitement au long cours.

NARDIL peut occasionner une stimulation excessive chez les patients schizophrènes; dans les états maniaco-dépressifs, elle peut occasionner un passage brusque de la phase dépressive à la phase maniaque.

NARDIL doit être utilisé avec prudence en cas de diabète ; une sensibilité accrue à l'insuline peut se produire. Les besoins en matière d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux peuvent être réduits.

Les IMAO, y compris NARDIL, potentialisent l'effet hypnotique de l'hexobarbital chez l'animal. Les barbituriques seront dès lors administrés à doses réduites avec NARDIL.

Les IMAO inhibent la dégradation de la sérotonine et de la noradrénaline, considérées comme étant libérées des réserves tissulaires par les alcaloïdes de la rauwolfia. La prudence est dès lors requise lors de l'utilisation concomitante de la rauwolfia avec un IMAO, y compris NARDIL.

Il existe des preuves contradictoires concernant le fait de savoir si les IMAO affectent le métabolisme du glucose ou potentialisent les agents hypoglycémisants. Il faut en tenir compte en cas d'administration de NARDIL à des diabétiques.

Interactions médicamenteuses

Des effets indésirables graves, voire fatals ont été rapportés chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs en association avec des agents sérotoninergiques (par exemple dexfenfluramine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, venlafaxine). Étant donné que NARDIL est un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), NARDIL ne doit pas être utilisé en même temps qu'un agent sérotoninergique (Voir rubrique CONTRE-INDICATIONS).

L'administration de la guanéthidine aux patients sous IMAO peut provoquer une hypertension modérée à sévère en raison de la libération de catécholamines. Il y a lieu de laisser un intervalle d'au moins deux semaines entre le retrait d'un IMAO et l'instauration de la guanéthidine. (voir rubrique CONTRE-INDICATIONS)

Utilisation gériatrique

Les études cliniques sur NARDIL n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux jeunes patients. D'autres études cliniques antérieures n'ont pas identifié de différences de réponses entre les patients jeunes et âgés. En général, le choix de la dose chez le patient âgé doit se faire avec prudence, en démarrant habituellement par une dose voisine de la limite inférieure de l'intervalle posologique, pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

EFFETS INDÉSIRABLES

NARDIL est un inhibiteur puissant de la monoamine oxydase. Comme cette enzyme est largement présente dans tout l'organisme, divers effets pharmacologiques sont susceptibles de se produire. Lorsqu'ils se produisent, ces effets tendent à être d'intensité légère à modérée (voir ci-dessous), ont tendance à s'atténuer en cours de traitement, et peuvent être minimisés en ajustant la posologie ; dans de rares cas, il est nécessaire d'instaurer des mesures d'atténuation ou d'arrêter le traitement avec NARDIL.

Les effets indésirables fréquents comprennent :

Affection du système nerveux—vertiges, maux de tête, somnolence, troubles du sommeil (notamment insomnie et hypersomnie), fatigue, faiblesse, tremblements, contractions musculaires, mouvements myocloniques, hyperréflexie.

Affections gastro-intestinales : constipation, sécheresse de la bouche, perturbations gastro-intestinales, élévation des transaminases sériques (sans signes et symptômes associés).

Troubles du métabolisme—Prise de poids.

Affections cardiovasculaires—hypotension orthostatique, oedème.

Affections des organes urogénitaux—Perturbations sexuelles telles qu'anorgasmie, perturbations éjaculatoires et impuissance.

Les effets indésirables légers à modérés moins fréquents (dont certains rapportés chez un seul patient ou par un seul médecin) comprennent :

Affections du système nerveux—Nervosité, palilalie, euphorie, nystagmus, paresthésie.

Affections des organes urogénitaux—Rétention urinaire.

Troubles du métabolisme—Hypernatrémie.-.

Affections dermatologiques —Prurit, éruption cutanée, sudation.

Affections du système sensoriel—Vision trouble, glaucome.

Les effets indésirables sévères, moins fréquents (parfois rapportés dans un seul cas) comprennent :

Affections du système nerveux—Ataxie, coma de type commotionnel, délire toxique, réaction maniaco-dépressive, convulsions, anxiété aiguë, précipitation de schizophrénie, dépression respiratoire et cardiovasculaire transitoire après électrochocs.

Affections gastro-intestinales—à ce jour, des atteintes hépatocellulaires nécrosantes progressives d'issue fatale ont été rapportées chez un nombre limité de patients. Ictère réversible.

Affections hématologiques—Leucopénie.

Affections du système immunitaire— syndrome lupoïde

Troubles du métabolisme—Syndrome hypermétabolique (pouvant inclure, notamment, hyperpyrexie, tachycardie, tachypnée, rigidité musculaire, taux de CPK élevés, acidose métabolique, hypoxie, coma) et pouvant ressembler à un surdosage.

Affections respiratoires—Oedème de la glotte.

Troubles généraux—Fièvre associée à une élévation du tonus musculaire.

Le sevrage peut être associé à des nausées, des vomissements et un malaise.

Un syndrome de sevrage inhabituel suite à un arrêt brutal du traitement a été rapporté dans de rares cas. Les signes et symptômes de ce syndrome débutent généralement 24 à 72 heures après l'arrêt du traitement et peuvent varier de cauchemars intenses avec agitation jusqu'à la psychose franche et des convulsions. Ce syndrome disparaît généralement lors de la réinstauration de faibles doses de NARDIL suivie d'une diminution progressive des doses jusqu'à l'arrêt du traitement.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie initiale : La posologie initiale habituelle de NARDIL est d'un comprimé (15 mg) trois fois par jour.

Première phase de traitement : La posologie doit être augmentée jusqu'à 60 mg par jour minimum à un rythme relativement rapide en fonction de la tolérance du patient. Il est parfois nécessaire d'augmenter la dose jusqu'à 90 mg par jour pour obtenir une inhibition suffisante de l'IMAO. Un grand nombre de patients ne montrent une réponse clinique qu'après le maintien d'un traitement à 60 mg pendant au moins 4 semaines.

Posologie d'entretien : Lorsqu'une réponse clinique optimale est obtenue, la posologie doit être réduite progressivement sur plusieurs semaines. La posologie d'entretien peut être d'un seul comprimé de 15 mg par jour ou tous les deux jours, et doit être maintenue pendant le temps nécessaire.

SURDOSAGE

Remarque—Pour le traitement des *crises hypertensives* voir la rubrique MISES EN GARDE.

Un surdosage accidentel ou intentionnel sera plus fréquent chez les patients dépressifs. Il est rappelé que le sujet peut avoir pris plusieurs médicaments et/ou de l'alcool.

Selon le degré de surdosage avec NARDIL, un tableau clinique mixte et varié peut se développer, pouvant inclure des signes et symptômes de stimulation cardiovasculaire et du système nerveux central et/ou de dépression. Ces signes et symptômes peuvent être absents ou minimes pendant les 12 premières heures suivant l'ingestion et peuvent par la suite se développer lentement pour atteindre un maximum d'effet après 24 à 48 heures. Un décès a été rapporté à la suite d'un surdosage. Par conséquent, l'hospitalisation immédiate, avec observation continue du patient et surveillance pendant toute la durée de l'hospitalisation, est essentielle.

Les signes et symptômes de surdosage peuvent inclure, seuls ou en association : somnolence, vertiges, faiblesse, irritabilité, hyperactivité, agitation, maux de tête sévères, hallucinations, trismus, opisthotonos, rigidité, convulsions et coma, pouls rapide et irrégulier, hypertension, hypotension et collapsus cardio-vasculaire, douleur précordiale, dépression et insuffisance respiratoire, hyperpyrexie, diaphorèse et peau moite et froide.

Traitement

Un traitement symptomatique et de soutien intensif peut être requis. L'induction du vomissement ou un lavage gastrique avec instillation d'une suspension aqueuse de charbon activé peut être utile si ils interviennent précocement après l'intoxication, à condition que les voies aériennes soient protégées contre l'aspiration. Les signes et symptômes de stimulation du système nerveux central tels que des convulsions doivent être traités par injection intraveineuse lente de diazépam. L'administration de dérivés de la phénothiazine et de stimulants du système nerveux central doit être évitée. En cas d'hypotension ou de collapsus cardio-vasculaire, l'apport de liquides en intraveineux sera assuré et, si nécessaire, la régulation progressive de la pression artérielle grâce à la perfusion intraveineuse de vasopresseurs dilués. Il convient de noter que les agents adrénergiques peuvent provoquer une nette augmentation de la réponse vasopressive.

La respiration doit être assistée par des mesures appropriées, notamment la prise en charge des voies respiratoires, l'utilisation d'oxygène d'appoint et une assistance ventilatoire mécanique, le cas échéant.

La température corporelle doit être soigneusement contrôlée. Un traitement intensif de l'hyperpyrexie peut être requis. Le maintien de l'équilibre liquidien et électrolytique est essentiel.

Il n'existe pas de données concernant la dose létale chez l'homme. Les effets physiopathologiques d'un surdosage massif peuvent persister plusieurs jours, car le médicament agit par inhibition des systèmes enzymatiques. Avec des mesures symptomatiques et de soutien, le rétablissement à la suite d'un surdosage *léger* peut être escompté en 3 à 4 jours.

L'hémodialyse, la dialyse péritonéale et l'hémoperfusion de charbon actif peuvent être utiles en cas de surdosage massif, quoiqu'il n'existe pas de données suffisantes pour en recommander l'usage en routine dans ces cas.

Les taux sanguins toxiques de la phénelzine n'ont pas été établis et les méthodes de dosage ne sont pas applicables en usage clinique ou toxicologique.

CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé de NARDIL orange, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « P-D 270 » contient une quantité de sulfate de phénelzine équivalente à 15 mg de phénelzine base.

NDC 0071-0350-60. Flacon de 60

Conservation :

À conserver entre 15° et 30°C.

Uniquement sur prescription

[PFIZER]
Distribué par
Parke-Davis
Une division de Pfizer Inc, NY, NY 10017 USA

LAB-0201- 12.0

Mis à jour en février 2009