ANSM - Mis à jour le : 02/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'amitriptyline..... 28,300 mg
Quantité correspondante en amitriptyline..... 25,000 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipients à effet notoire : lactose et sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.
- Le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.
- Le traitement prophylactique des céphalées de tension chez l'adulte
- Le traitement de fond de la migraine chez l'adulte
- Le traitement de l'énurésie nocturne chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, après l'exclusion d'une pathologie organique, notamment une spina bifida et des troubles associés et en l'absence de réponse à tous les autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, y compris des antispasmodiques et des produits apparentés à la vasopressine. Ce médicament doit être prescrit uniquement par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de l'énurésie persistante.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Tous les schémas posologiques ne peuvent pas être obtenus avec toutes les formes/tous les dosages pharmaceutiques. La formulation/dose appropriée doit être sélectionnée pour les doses

initiales et toutes les augmentations de dose ultérieures.

EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

La posologie initiale doit être basse, puis doit être augmentée progressivement, en consignant soigneusement la réponse clinique et tout signe d'intolérance.

Adultes

Initialement, 25 mg 2 fois par jour (50 mg par jour). Si nécessaire, la dose peut être augmentée de 25 mg un jour sur deux, et ce jusqu'à 150 mg par jour divisés en deux doses.

La dose d'entretien est la dose efficace la plus faible.

Patients âgés de plus de 65 ans et patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire

Initialement, 10 mg à 25 mg fois par jour.

La dose quotidienne peut être augmentée jusque 100 mg à 150 mg divisés en deux doses, suivant la réponse individuelle du patient et la tolérance.

Des doses de plus de 100 mg doivent être utilisées avec précaution.

La dose d'entretien est la dose efficace la plus faible.

Population pédiatrique

L'amitriptyline (hors l'indication énurésie) ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4).

Durée de traitement

L'effet antidépresseur apparaît généralement au bout de 2 à 4 semaines. Le traitement par antidépresseurs est symptomatique et doit, par conséquent, être poursuivi pendant une durée allant généralement jusqu'à 6 mois après la rémission, afin de prévenir les rechutes.

DOULEURS NEUROPATHIQUES, TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DES CEPHALEES DE TENSION ET TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE

La posologie doit être augmentée au cas par cas jusqu'à la dose qui apporte une réponse thérapeutique adéquate avec des effets indésirables tolérables. De façon générale, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

Adultes

Les doses recommandées sont de 25 mg à 75 mg par jour le soir. Les doses de plus de 100 mg doivent être utilisées avec précaution.

La dose initiale doit être de 10 mg à 25 mg le soir. Les doses peuvent être augmentées de 10 mg à 25 mg tous les 3 à 7 jours selon la tolérance.

La dose peut être prise une fois par jour ou bien divisée en deux doses. Une dose unique supérieure à 75 mg n'est pas recommandée.

L'effet analgésique est normalement observé au bout de 2 à 4 semaines d'administration.

Patients âgés de plus de 65 ans et patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire

Une dose initiale de 10 mg à 25 mg le soir est recommandé.

Les doses de plus de 75 mg doivent être utilisées avec précaution.

Il est généralement recommandé d'instaurer le traitement en utilisant les doses les plus faibles recommandées chez les adultes. La dose peut être augmentée, en fonction de la réponse et la tolérance individuelles du patient.

Population pédiatrique

L'amitriptyline (hors l'indication énurésie) ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4).

Durée de traitement

Douleur neuropathique

Le traitement est symptomatique et doit, par conséquent, être poursuivi pendant une durée adéquate. Chez de nombreux patients, un traitement peut être nécessaire pendant plusieurs années. Une réévaluation régulière est recommandée pour confirmer que la poursuite du traitement reste appropriée pour le patient.

Traitement prophylactique des tensions chroniques de type céphalées et traitement prophylactique des migraines chez les adultes

Le traitement doit être poursuivi pendant une durée adéquate. Une réévaluation régulière est recommandée pour confirmer que la poursuite du traitement demeure appropriée pour le patient.

ENURESIE NOCTURNE : Population pédiatrique

Les doses recommandées pour :

- les enfants âgés de 6 à 10 ans : 10 mg – 20 mg. Une forme pharmaceutique avec un dosage plus adapté doit être utilisée pour cette tranche d'âge.

- les enfants âgés de 11 ans et plus : 25 mg – 50 mg par jour

Dose à administrer 1 h à 1 h 30 avant le coucher.

La posologie doit être augmentée progressivement.

Un ECG doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par amitriptyline afin d'exclure un syndrome du QT long.

La durée maximale d'un cycle de traitement ne doit pas dépasser 3 mois.

Si plusieurs cycles d'amitriptyline sont nécessaires, un examen médical doit être réalisé tous les 3 mois.

Pour l'arrêt du traitement, la dose d'amitriptyline doit être réduite progressivement.

Populations spéciales

Altération de la fonction rénale

Ce médicament peut être administré aux doses habituelles aux patients présentant une insuffisance rénale.

Altération de la fonction hépatique

Il est recommandé d'administrer le médicament avec prudence et si possible de réaliser un dosage des concentrations plasmatiques du médicament.

Inhibiteurs de CYP2D6 du cytochrome P450

En fonction de la réponse de chaque patient, une dose plus faible d'amitriptyline doit être envisagée si un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par ex. bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) est associé au traitement par amitriptyline (voir rubrique 4.5).

Métaboliseurs lents connus du CYP2D6 ou du CYP2C19

Ces patients peuvent avoir des concentrations plasmatiques plus élevées d'amitriptyline et de son métabolite actif, la nortriptyline. Envisager une réduction de 50 % de la dose initiale recommandée.

Mode d'administration

Laroxyl est destiné à l'utilisation par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau.

Arrêt du traitement

Pour l'arrêt du traitement, le médicament doit faire l'objet d'un sevrage progressif sur plusieurs semaines.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infarctus du myocarde récent. Bloc cardiaque, quel qu'en soit le degré, ou trouble du rythme cardiaque et insuffisance coronarienne.

Le traitement concomitant par IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase) est contre-indiqué (voir rubrique 4.5).

L'administration simultanée d'amitriptyline et d'IMAO peut entraîner un syndrome sérotoninergique (association de symptômes, dont notamment agitation, confusion, tremblements, myoclonie et hyperthermie).

Le traitement par amitriptyline peut être instauré 14 jours après l'arrêt d'IMAO non sélectifs et irréversibles et au moins un jour après l'arrêt du moclobémide réversible. Le traitement par IMAO peut être introduit 14 jours après l'arrêt de l'amitriptyline.

Pathologie hépatique sévère.

Enfants de moins de 6 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des arythmies cardiaques et une hypotension sévère peuvent survenir à des posologies élevées. Elles peuvent également survenir à la posologie normale chez les patients présentant une maladie cardiaque préexistante.

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ont été signalés depuis la commercialisation. La prudence est recommandée chez les patients atteints de bradycardie significative, chez ceux en insuffisance cardiaque non équilibrée, ou ceux prenant concomitamment des médicaments qui allongent l'intervalle QT. Les perturbations électrolytiques (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) sont connues pour augmenter le risque pro-arythmique.

Les anesthésiques administrés concomitamment aux antidépresseurs tri/tétracycliques peuvent augmenter le risque d'arythmies et d'hypotension. Si possible, arrêter ce médicament plusieurs

jours avant l’intervention chirurgicale ; si une chirurgie en urgence est nécessaire, l’anesthésiste doit être informé que le patient prend ce type de traitement.

La plus grande prudence est nécessaire si l’amitriptyline est administrée à des patients atteints d’hyperthyroïdie ou à ceux recevant des médicaments contre les troubles de la thyroïde car des arythmies cardiaques peuvent survenir.

Les patients âgés sont particulièrement enclins à l’hypotension orthostatique.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant les affections suivantes : crises convulsives, rétention urinaire, hypertrophie prostatique, hyperthyroïdie, symptomatologie paranoïaque et pathologie hépatique ou cardiovasculaire avancée, sténose du pylore et iléus paralytique.

Chez les patients atteints de la maladie rare caractérisée par une chambre antérieure étroite et un angle irido-cornéen fermé, des crises de glaucome aiguës peuvent survenir, dues à la dilatation de la pupille.

Suicides/idées suicidaires

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement. Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement, présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Chez les bipolaires, un passage à la phase maniaque peut survenir ; si le patient entre en phase maniaque, l’amitriptyline doit être arrêtée.

Comme indiqué pour d’autres psychotropes, l’amitriptyline peut modifier les réponses glycémiques et insuliniques, ce qui nécessite un ajustement du traitement antidiabétique chez les diabétiques ; en outre, la maladie dépressive en soi peut avoir un effet sur l’équilibre glycémique du patient.

L’hyperpyrexie a été signalée avec les antidépresseurs tricycliques lorsque ceux-ci sont administrés avec des anticholinergiques ou des neuroleptiques, en particulier par temps chaud.

Après une administration prolongée, un arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage, tels que céphalées, malaise, insomnie et irritabilité.

L’amitriptyline doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des ISRS (voir rubrique 4.2 et 4.5).

Réactions cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), y compris un syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou entraîner le décès, associées au traitement par amitriptyline ont été décrites.

La plupart de ces réactions sont survenues dans les 2 à 6 semaines.

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes lors de la prescription et de surveiller étroitement la survenue de réactions cutanées.

Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la prise de Laroxyl doit être immédiatement arrêtée, le traitement par Laroxyl ne doit en aucun cas être repris chez ce patient et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

Énurésie nocturne

Un ECG doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par amitriptyline afin d'exclure un syndrome du QT long.

L'amitriptyline ne doit pas être associée à un anticholinergique dans le cadre du traitement de l'énurésie.

Les pensées et les comportements suicidaires peuvent également survenir en début de traitement par des antidépresseurs pour des troubles autres que la dépression ; par conséquent, les mêmes précautions doivent être appliquées chez ces patients que celles à prendre chez les patients traités pour dépression.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible sur la sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents en ce qui concerne la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental (voir rubrique 4.2).

Excipients

Les comprimés contiennent du lactose.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient 0,21 mg de sodium par comprimé: en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

IMAO (inhibiteurs non sélectifs et sélectifs de type A (moclobémide) et B (sélégiline)) - risque de « syndrome sérotoninergique » (voir rubrique 4.3).

Associations non recommandées

Agents sympathomimétiques : l'amitriptyline peut potentialiser les effets cardiovasculaires de l'adrénaline, l'éphédrine, l'isoprénaline, la noradrénaline, la phényléphrine et la phénylpropanolamine (par ex., contenus dans les anesthésiques locaux et généraux ainsi que dans les décongestionnants nasaux).

Agents bloquant des neurones adrénergiques : les antidépresseurs tricycliques peuvent contrer les effets antihypertenseurs des antihypertenseurs à action centrale tels que guanéthidine, bétanidine, réserpine, clonidine et méthyldopa. Il est recommandé de vérifier tous les traitements antihypertenseurs lors du traitement par antidépresseurs tricycliques.

Agents anticholinergiques : les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser les effets de ces médicaments sur l'oeil, le système nerveux central, les intestins et la vessie ; l'utilisation concomitante de ces médicaments doit être évitée en raison d'un risque accru d'iléus paralytique, d'hyperpyrexie, etc.

Les médicaments qui allongent l'intervalle QT, notamment les antiarythmiques tels que la quinidine, les antihistaminiques astémizole et terfénadine, certains antipsychotiques (notamment

pimozide et sertindole), cisapride, halofantrine et sotalol, peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire lorsqu'ils sont pris avec des antidépresseurs tricycliques.

Ils doivent être utilisés avec prudence lors de l'utilisation concomitante d'amitriptyline et de méthadone en raison d'un risque d'effets cumulés sur l'intervalle QT et du risque accru d'effets cardiovasculaires graves.

La prudence est également recommandée en cas d'administration conjointe d'amitriptyline et de diurétiques induisant une hypokaliémie (par ex. furosémide).

Thioridazine : l'administration conjointe d'amitriptyline et de thioridazine (substrat du CYP2D6) doit être évitée en raison de l'inhibition du métabolisme de la thioridazine et, en conséquence, du risque accru d'effets secondaires cardiaques

Tramadol : l'utilisation concomitante de tramadol (un substrat du CYP2D6) et d'antidépresseurs tricycliques (ATC), tels que l'amitriptyline, augmente le risque de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique. En outre, cette association peut inhiber le métabolisme du tramadol en son métabolite actif, ce qui augmente ainsi les concentrations de tramadol, pouvant potentiellement entraîner une toxicité due aux opioïdes.

Les *antifongiques* tels que le fluconazole et la terbinafine augmentent les concentrations sériques des tricycliques et la toxicité qui y est associée. Des cas de syncope et de torsades de pointes ont été observés.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Dépresseurs du SNC : l'amitriptyline peut augmenter les effets sédatifs de l'alcool, des barbituriques et d'autres dépresseurs du SNC.

Valproate de sodium : le valproate de sodium et le valpromide peuvent entrainer une augmentation de la concentration plasmatique de l'amitriptyline. Une surveillance clinique est donc recommandée.

Risque que d'autres médicaments affectent l'amitriptyline

Les antidépresseurs tricycliques (ATC), dont l'amitriptyline fait partie, sont essentiellement métabolisés par les isoenzymes CYP2D6 et CYP2C19 du cytochrome P450 hépatique, qui sont polymorphes dans la population. Les autres isoenzymes impliquées dans le métabolisme de l'amitriptyline sont le CYP3A4, le CYP1A2 et le CYP2C9.

Inhibiteurs du CYP2D6 : l'isoenzyme CYP2D6 peut être inhibée par différents médicaments, par ex. les neuroleptiques, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, les bêtabloquants et les antiarythmiques. Le bupropion, la fluoxétine, la paroxétine et la quinidine sont des exemples d'inhibiteurs puissants du CYP2D6. Ces médicaments peuvent ralentir de façon importante le métabolisme des ATC et entraîner une augmentation significative de leurs concentrations plasmatiques. Envisager de contrôler les concentrations plasmatiques des ATC, dès lors qu'un ATC doit être administré conjointement à un autre médicament connu comme étant un inhibiteur puissant du CYP2D6. Des ajustements posologiques de l'amitriptyline peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2).

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de l'amitriptyline et de la duloxétine, un inhibiteur modéré du CYP2D6.

Autres inhibiteurs du cytochrome P450 : la cimétidine, le méthylphénidate et les inhibiteurs des canaux calciques (par ex. diltiazem et vérapamil) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et la toxicité que cela implique. Il a été observé que les antifongiques tels que le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9) et la terbinafine (inhibiteur du CYP2D6) augmentent les concentrations sériques d'amitriptyline et de nortriptyline.

Les isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2 métabolisent l'amitriptyline dans une moindre mesure. Toutefois, il a été démontré que la fluvoxamine (puissant inhibiteur du CYP1A2) augmente les concentrations plasmatiques d'amitriptyline et cette association doit être évitée. Des interactions

cliniquement significatives peuvent être attendues avec l'utilisation concomitante d'amitriptyline et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir.

Les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques inhibent mutuellement leur métabolisme ; cela peut entraîner un seuil de convulsion plus bas et des crises convulsives. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de ces médicaments.

Inducteurs du cytochrome P450 : les contraceptifs oraux, la rifampicine, la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine et le millepertuis (Hypericum perforatum) peuvent accélérer le métabolisme des antidépresseurs tricycliques, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques plus basses d'antidépresseurs tricycliques et une diminution de la réponse aux antidépresseurs.

En présence d'éthanol, les concentrations plasmatiques libres d'amitriptyline et les concentrations de nortriptyline étaient augmentées.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour l'amitriptyline, les données cliniques disponibles sont limitées en ce qui concerne l'exposition pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'amitriptyline n'est pas recommandée pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité incontestable et uniquement après un examen rigoureux du rapport bénéfice/risque.

En cas d'utilisation chronique et après une administration au cours des dernières semaines de grossesse, des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né. Cela peut comprendre irritabilité, hypertonie, tremblements, respiration irrégulière, mauvaise prise alimentaire et pleurs intenses, et potentiellement des symptômes anticholinergiques (rétention urinaire, constipation).

Allaitement

L'amitriptyline et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel (correspondant à une valeur comprise entre 0,6 % et 1 % de la dose maternelle). Un risque pour le nourrisson allaité ne peut pas être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par ce médicament ou de ne pas l'utiliser sera prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

L'amitriptyline a diminué le taux de gravidité chez les rates (voir rubrique 5.3).

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'amitriptyline sur la fertilité chez les humains.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'amitriptyline est un sédatif.

Les patients à qui l'on a prescrit des psychotropes peuvent s'attendre à une certaine diminution de l'attention et de la concentration générales et doivent être mis en garde quant à leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ces effets indésirables peuvent être potentialisés par la prise concomitante d'alcool.

4.8. Effets indésirables

L’amitriptyline peut provoquer des effets secondaires similaires à ceux associés aux autres antidépresseurs tricycliques. Certains des effets secondaires indiqués ci-dessous, par ex. céphalées, tremblements, troubles de l’attention, constipation et diminution de la libido, peuvent également être des symptômes de dépression et s’atténuent généralement lorsque l’état dépressif s’améliore.

Résumé du profil de sécurité :

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), y compris un syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), associés au traitement par amitriptyline ont été décrites (voir rubrique 4.4).

Dans la liste ci-dessous, la convention suivante est utilisée :

classe de système d’organes MedDRA / terme préconisé ;

Très fréquent (> 1/10) ;

Fréquent (> 1/100, 1/10) ;

Peu fréquent (>1/1 000, 1/100) ;

Rare (> 1/10 000, 1/1 000) ;

Très rare (1/10 000) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

SCO MedDRA	Fréquence	Terme préconisé
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Dépression médullaire, agranulocytose, leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Diminution de l’appétit.
	Fréquence indéterminée	Anorexie, augmentation ou diminution de la glycémie.
Affections psychiatriques	Très fréquent	Agression.
	Fréquent	État de confusion, diminution de la libido, agitation.
	Peu fréquent	Hypomanie, manie, anxiété, insomnie, cauchemars.
	Rare	Délire (chez les patients âgés), hallucinations, pensées ou comportements suicidaires*.
	Fréquence indéterminée	Paranoïa.
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, tremblements, étourdissements, céphalées, envie de dormir, troubles du langage (dysarthrie).
	Fréquent	Troubles de l’attention, dysgueusie, paresthésie, ataxie.
	Peu fréquent	Convulsions.
	Très rare	Akathisie, polyneuropathie.
	Fréquence indéterminée	Trouble extrapyramidal.
Affections oculaires	Très fréquent	Troubles de l’accommodation.
	Fréquent	Mydriase
	Très rare	Glaucome aigu.
	Fréquence indéterminée	Sécheresse oculaire
Affections de l’oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes.
Affections cardiaques	Très fréquent	Palpitations, tachycardie

SCO MedDRA	Fréquence	Terme préconisé
Fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche.	
Peu fréquent	Collapsus cardiovasculaire, aggravation de la fonction cardiaque	
Rare	Arythmies.	
Très rare	Cardiomyopathies, torsades de pointes.	
Fréquence indéterminée	Myocardite d'hypersensibilité.	
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension orthostatique.
	Peu fréquent	Hypertension.
	Fréquence indéterminée	Hyperthermie.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Nez bouché.
	Très rare	Inflammation allergique des alvéoles pulmonaires et des tissus pulmonaires, respectivement (alvéolite, syndrome de Löffler).
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Sécheresse buccale, constipation, nausées.
	Peu fréquent	Diarrhée, vomissements, oedème de la langue.
	Rare	Hypertrophie des glandes salivaires, iléus paralytique.
Affections hépatobiliaires	Rare	Jaunisse.
	Peu fréquent	Altération de la fonction hépatique (par ex., maladie hépatique cholestatique).
	Fréquence indéterminée	Hépatite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hyperhydrose.
	Peu fréquent	Éruption cutanée, urticaire, oedème du visage.
	Rare	Alopécie, réaction de photosensibilité.
	Fréquence indéterminée	Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) **
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Troubles de la miction.
	Peu fréquent	Rétention urinaire.
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Troubles érectiles
	Peu fréquent	Galactorrhée.
	Rare	Gynécomastie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, sensation de soif.
	Rare	Pyrexie.
Investigations	Très fréquent	Prise de poids.
	Fréquent	Anomalies à l'électrocardiogramme, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, allongement du complexe QRS à l'électrocardiogramme, hyponatrémie.
	Peu fréquent	Augmentation de la pression intraoculaire.

SCO MedDRA	Fréquence	Terme préconisé
Rare	Perte de poids. Anomalies de la fonction hépatique, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation des transaminases.	

*Des cas de pensées ou de comportements suicidaires ont été signalés pendant le traitement ou juste après l'arrêt du traitement par amitriptyline (voir rubrique 4.4).

Des études épidémiologiques, menées principalement chez des patients âgés de plus de 50 ans, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des ATC. Le mécanisme qui sous-tend ce risque est inconnu.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr..

4.9. Surdosage

Symptômes

Symptômes anticholinergiques : Mydriase, tachycardie, rétention urinaire, sécheresse des muqueuses, diminution de la motilité intestinale. Convulsions. Fièvre. Apparition soudaine de dépression du SNC. Diminution du degré de conscience, évoluant en coma. Dépression respiratoire.

Symptômes cardiaques : Arythmies (tachyarythmies ventriculaires, torsades de pointe, fibrillation ventriculaire). De façon caractéristique, l'ECG montre un allongement de l'intervalle PR, un élargissement du complexe QRS, un allongement de l'intervalle QT, un aplatissement ou une inversion de l'onde T, une dépression du segment ST, et différents degrés de bloc cardiaque, évoluant vers l'arrêt cardiaque. L'élargissement du complexe QRS est généralement bien corrélé à la sévérité de la toxicité suite à des surdosages aigus. Insuffisance cardiaque, hypotension, choc cardiogénique. Acidose métabolique, hypokaliémie, hyponatrémie. Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation et dans la littérature, des cas de révélation de syndrome de Brugada non connu antérieurement et des tracés ECG évocateurs d'un syndrome de Brugada ont été rapportés lors de surdosages en amitriptyline.

L'ingestion de 750 mg ou plus par un adulte peut entraîner une toxicité sévère. Les effets d'un surdosage seront potentialisés par l'ingestion simultanée d'alcool et d'autres psychotropes. Il existe une grande variabilité entre les individus en ce qui concerne la réponse au surdosage.

Un surdosage d'amitriptyline peut avoir de graves conséquences chez l'enfant. Les enfants sont particulièrement sensibles au coma, à une cardiotoxicité, à une dépression respiratoire, à des crises convulsives, à une hyponatrémie, à la léthargie, à une tachycardie sinusale, à la somnolence, à des nausées, à des vomissements et à une hyperglycémie.

Au réveil, confusion, agitation, hallucinations et ataxie sont également possibles.

Traitement

1. Hospitalisation (en soins intensifs) si nécessaire. Le traitement est symptomatique associé à des soins de soutien.

2. Évaluer et traiter un éventuel arrêt cardio-respiratoire. Poser un accès veineux. Mettre en place une surveillance rigoureuse même dans les cas sans complication apparente.

3. Dresser le tableau clinique. Vérifier l'urée et les électrolytes - rechercher une hypokaliémie et contrôler la production urinaire. Vérifier les gaz du sang artériel - recherche une acidose. Pratiquer un électrocardiogramme - recherche un QRS > 0,16 secondes

4. Ne pas administrer de flumazénil pour contrer la toxicité des benzodiazépines en cas de surdosages mixtes.

5. Envisager un lavage gastrique uniquement si le surdosage est potentiellement fatal et a eu lieu dans l'heure qui précède.

6. Administrer 50 g de charbon, si le surdosage a eu lieu dans l'heure qui précède.

7. La libération des voies aériennes est maintenue par intubation, si nécessaire. Une assistance respiratoire est recommandée afin de prévenir un possible arrêt respiratoire. Monitoring de la fonction cardiaque par ECG en continu pendant 3 à 5 jours. Le traitement des troubles suivants sera déterminé au cas par cas :

- Intervalles QRS élargis, insuffisance cardiaque et arythmies ventriculaires ;
- Collapsus circulatoire ;
- Hypotension ;
- Hyperthermie ;
- Convulsions ;
- Acidose métabolique.

8. L'agitation et les convulsions peuvent être traitées par diazépam.

9. Les patients qui présentent des signes de toxicité doivent rester sous observation pendant au moins 12 heures.

10. Contrôle des signes de rhabdomiolyse si le patient a été inconscient pendant un long moment.

11. Puisque le surdosage est souvent volontaire, les patients pourraient essayer de se suicider d'une autre façon durant la phase de rétablissement. Des cas de décès par surdosage volontaire ou accidentel ont été observés avec cette classe de médicament

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIDEPRESSEUR / INHIBITEUR NON SELECTIF DE LA RECAPTURE DE LA MONOAMINE (antidépresseurs tricycliques), code ATC : N06AA09.

Mécanisme d'action

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique et un analgésique. Elle a des propriétés anticholinergiques et sédatives importantes. Elle empêche la recapture, et entraîne donc inactivation de la noradrénaline et de la sérotonine dans les terminaisons nerveuses. La prévention de la recapture de ces neurotransmetteurs monoaminergiques potentialise leur action dans le cerveau. Cela semble être associé à une activité antidépresseur.

Le mécanisme d'action inclut également des effets de blocage des canaux sodiques, potassiques et NMDA tant au niveau central que médullaire. Les effets sur la noradrénaline, le sodium et les récepteurs NMDA sont des mécanismes connus impliqués dans l'entretien des douleurs neuropathiques, la prophylaxie des tensions chroniques de type céphalées et la prophylaxie des migraines. L'effet analgésique de l'amitriptyline n'est pas lié à ses propriétés antidépressives.

Les antidépresseurs tricycliques possèdent une affinité avec les récepteurs muscariniques et histaminiques H1 à différents degrés.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de l'amitriptyline ont été démontrées dans le traitement des indications suivantes chez l'adulte :

- Épisode dépressif majeur
- Douleurs neuropathiques
- Prophylaxie des céphalées de tension
- Traitement de fond de la migraine

L'efficacité et la sécurité de l'amitriptyline ont été démontrées dans le traitement de l'énurésie nocturne chez l'enfant de 6 ans et plus (voir rubrique 4.1).

Les doses recommandées sont indiquées à la rubrique 4.2. Pour le traitement de la dépression, des doses allant jusqu'à 200 mg par jour et, parfois jusqu'à 300 mg par jour, ont été utilisées à l'hôpital chez des patients présentant une dépression sévère.

Les effets antidépresseurs et analgésiques se font généralement sentir au bout de 2 à 4 semaines ; l'action sédative est immédiate.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Avec l'administration par voie orale de comprimés, les concentrations sériques maximales sont atteintes en environ 4 heures. (T_{max} = 3,89 ± 1,87 heures ; plage 1,93-7,98 heures). Après administration par voie orale de 50 mg, C_{max} moyenne = 30,95 ± 9,61 ng/ml ; plage 10,85-45,70 ng/ml (111,57 ± 34,64 nmol/l ; plage 39,06-164,52 nmol/l). La biodisponibilité orale absolue moyenne est de 53 % (Fabs = 0,527 ± 0,123 ; plage 0,219-0,756).

Distribution

Le volume de distribution apparent $(V_d)_?$ estimé après administration intraveineuse est de 1221 l ± 280 l; plage 769-1702 l (16 ± 3 l/kg).

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %.

L'amitriptyline et son principal métabolite, la nortriptyline, traversent la barrière placentaire.

Chez les femmes qui allaitent, l'amitriptyline et la nortriptyline sont excrétées dans le lait maternel en faibles quantités. Le ratio concentration dans le lait/concentration plasmatique chez les femmes est d'environ 1:1. L'exposition quotidienne estimée du nouveau-né (amitriptyline + nortriptyline) est en moyenne de 2 % des doses d'amitriptyline reçues par la mère en fonction du

poids (en mg/kg) (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

In vitro le métabolisme de l'amitriptyline se fait principalement par déméthylation (CYP2C19, CYP3A4) et hydroxylation (CYP2D6) suivies d'une glucurono-conjugaison. Les autres enzymes impliquées sont CYP1A2 et CYP2C9. Le métabolisme est soumis à des polymorphismes génétiques. Le principal métabolite actif est l'amine secondaire nortriptyline.

La nortriptyline est un inhibiteur plus puissant que la noradrénaline de la recapture de sérotonine, tandis que l'amitriptyline inhibe autant la recapture de la noradrénaline que de la sérotonine. D'autres métabolites tels que la cis- et la trans-10-hydroxyamitriptyline et a cis- et la trans-10-hydroxynortriptyline ont le même profil que la nortriptyline, mais sont considérablement moins puissants. La déméthylnortriptyline et le N-oxyde d'amitriptyline sont les seuls présents dans le plasma en quantités infimes ; le dernier étant quasiment inactif. Tous les métabolites sont moins anticholinergiques que l'amitriptyline et la nortriptyline. Dans le plasma, la quantité totale de 10-hydroxynortriptyline domine, mais la plupart des métabolites sont conjugués.

Elimination

La demi-vie d'élimination ($t_{½}$?) de l'amitriptyline après administration orale est d'environ 25 heures (24,65 ± 6,31 heures ; plage 16,49-40,36 heures). La clairance systémique moyenne (Cl_s) est de 39,24 ± 10,18 l/h, plage 24,53-53,73 l/h.

L'excrétion se fait principalement via l'urine. L'élimination rénale de l'amitriptyline sous forme inchangée est insignifiante (environ 2 %).

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre d'amitriptyline + nortriptyline sont atteintes en une semaine pour la majorité des patients, et à l'état d'équilibre la concentration plasmatique comprend des quantités plus ou moins égales d'amitriptyline et de nortriptyline sur 24 heures après le traitement à la posologie conventionnelle de 3 comprimés par jour.

Patients âgés

Des demi-vies plus longues et des valeurs de clairance orale (Cl_o) réduites, dues à un métabolisme réduit observé chez les patients âgés.

Fonction hépatique réduite

L'altération de la fonction hépatique peut réduire l'extraction hépatique, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées et l'administration chez ces patients doit se faire avec prudence (voir rubrique 4.2).

Altération de la fonction rénale

L'insuffisance rénale n'a pas d'influence sur la cinétique.

Polymorphisme

Le métabolisme est soumis aux polymorphismes génétiques (CYP2D6 et CYP2C19) (voir rubrique 4.2).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les concentrations plasmatiques d'amitriptyline et de nortriptyline varient entre fortement selon les individus et aucune corrélation simple avec la réponse thérapeutique n'a été établie.

La concentration plasmatique thérapeutique dans la dépression majeure est d'environ 80 – 200 ng/ml (? 280 – 700 nmol/l) (pour amitriptyline + nortriptyline). Des concentrations supérieures à 300-400 ng/ml sont associées à un risque accru de troubles de la conduction cardiaque,

notamment complexe QRS allongé ou bloc auriculo-ventriculaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'amitriptyline a inhibé les canaux ioniques, qui sont responsables de la repolarisation cardiaque (canaux hERG), aux valeurs supérieures de la plage micromolaire des concentrations plasmatiques thérapeutiques. Par conséquent, l'amitriptyline peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque (voir rubrique 4.4). Le potentiel génotoxique de l'amitriptyline a été étudié dans différentes études *in vitro* et *in vivo*. Bien que ces études aient révélé des résultats partiellement contradictoires, on ne peut notamment exclure un potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques. Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été menée.

Dans les études sur la reproduction, aucun effet tératogène n'a été observé chez la souris, le rat ou le lapin qui ont reçu l'amitriptyline par voie orale à des doses de 2-40 mg/kg/jour (jusqu'à 13 fois la dose d'amitriptyline maximum recommandée chez l'homme de 150 mg/jour, soit 3 mg/kg/jour pour un patient de 50 kg). Toutefois, les données publiées dans la littérature ont suggéré un risque de malformations et de retards dans l'ossification de la souris, du hamster, du rat et du lapin à 9-33 fois la dose maximum recommandée. Un lien avec un effet sur la fertilité chez le rat, à savoir un taux de gravidité réduit, est possible. La raison de cet effet sur la fertilité est inconnue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, copovidone, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, hypromellose, oxyde de fer jaune.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEOFARMA S.R.L.

VIA F.LLI CERVI, 8
27010 VALLE SALIMBENE (PV)
Italie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 3400930573020 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 3400955531005 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I