

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'amitriptyline

Quantité correspondant à amitriptyline base ..... 50 mg

Pour une ampoule de 2 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Laroxyl est indiqué pour le traitement à l'hôpital des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisé) chez l'adulte.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

###### *Traitement initial*

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

LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable est utilisé chez des patients hospitalisés en particulier pour le traitement initial des épisodes dépressifs majeurs.

###### *Perfusion intraveineuse*

Habituellement, LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable est ajouté à une solution pour perfusion. La dose quotidienne se situe en général entre 1 et 3 ampoules de 2 ml (ce qui équivaut à 50 à 150 mg de chlorhydrate d'amitriptyline/jour, soit 44,2 à 132,6 mg d'amitriptyline/jour).

Sauf prescription contraire, les adultes recevront leur dose quotidienne dans 250 à 500 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9% pendant 2 à 3 heures au moyen d'une perfusion goutte-à-goutte avec contrôle de la tension artérielle et de l'ECG.

###### *Utilisation intramusculaire*

LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable peut également être injecté dans un grand muscle (injection i.m.). Sauf prescription contraire, les adultes recevront une demi-ampoule 2 ampoules (1 à 4 ml de solution injectable, soit 25 à 100 mg de chlorhydrate d'amitriptyline par jour) en plusieurs injections uniques contenant une quantité maximale de 25 mg de chlorhydrate d'amitriptyline.

###### *Augmentation de la dose*

Si une augmentation de la dose est nécessaire, elle doit être réalisée par étapes en 3 à 7 jours.

Il ne faut pas dépasser une dose maximale quotidienne de 150 mg d'amitriptyline administrée par injection/perfusion.

###### *Traitement supplémentaire avec la formulation orale :*

Après environ 1 à 2 semaines, une réduction progressive associée à un changement vers les formulations orales pour la poursuite du traitement peut être initiée. Le schéma posologique et la durée du traitement administré pour la formulation orale doivent être suivis à partir de ce moment.

Une réduction de la dose est recommandée chez les patients affaiblis, les patients atteints de troubles cérébraux ou cardiaques, ainsi que chez ceux atteints de troubles circulatoires, de troubles respiratoires, chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou atteints d'insuffisance rénale au stade avancé.

#### *Réduction de la fonction hépatique*

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

#### *Patients âgés de plus de 65 ans*

Les personnes âgées ont souvent besoin d'une dose considérablement plus faible et montrent souvent une réponse satisfaisante au traitement avec la moitié de la dose. Les doses supérieures à 100 mg doivent être utilisées avec précaution.

#### *Population pédiatrique*

L'amitriptyline 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).

#### *Inhibiteurs du 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 50 mg/2 ml, solution injectable peut être utilisé en perfusion goutte-à-goutte ou en injection intramusculaire. La solution injectable préparée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % doit être utilisée immédiatement.

La dose de départ doit être faible puis augmentée progressivement, en consignnant soigneusement la réponse clinique ainsi que toute preuve d'intolérance.

Les injections mal administrées (voie sous-cutanée, péri-veineuse ou intra-artérielle) doivent être évitées en raison du risque de lésion tissulaire considérable.

#### **Durée du traitement**

La solution injectable doit être utilisée principalement pour le traitement aigu. Après 1 à 2 semaines, les formulations orales doivent être utilisées pour la poursuite du traitement. L'effet antidépresseur se fait généralement ressentir au bout de 2 à 4 semaines ; l'action sédatrice est immédiate.

Le traitement avec des antidépresseurs est symptomatique et doit donc être poursuivi pendant une durée appropriée, généralement jusqu'à 6 mois après le rétablissement afin de prévenir les rechutes.

#### **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 troubles 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, pouvant inclure agitation, confusion, tremblements, myoclonie et hyperthermie).

Comme avec les autres antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline ne doit pas être administrée aux patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMOA). 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.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des arythmies cardiaques et une hypotension sévère sont susceptibles de 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 une 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 des patients 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, en raison de 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 débiter 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 personnes bipolaires, un passage à la phase maniaque peut survenir ; si le patient entre en phase maniaque, l'amitriptyline doit être arrêtée.

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

Une 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 rubriques 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).

LAROXYL contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **Population pédiatrique**

Aucune donnée de sécurité à long terme n'est disponible chez les enfants et les adolescents concernant la croissance, la maturité et le développement cognitif et comportemental (voir rubrique 4.2).

## **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 déconseillées**

*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'œil, 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 terféndine, 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.

## 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.

## Valproate de sodium

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

## 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).

<b>SCO MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Terme préconisé</b>
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.

SCO MedDRA	Fréquence	Terme préconisé
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
	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.

SCO MedDRA	Fréquence	Terme préconisé
	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.
	Fréquence indéterminée	Réactions au site d'injection.
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.
	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.

**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. 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.

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

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

8. Contrôle des signes de rhabdomyolyse si le patient a été inconscient pendant un long moment.

9. 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 (antidépresseur tricyclique), 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 antidépressive.

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 (sous forme de solution injectable) ont été démontrées pour l'indication épisode dépressif majeur.

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

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Parce que l'effet de métabolisme de premier passage hépatique est évité après une injection intraveineuse, le médicament atteint des concentrations plasmatiques maximales très rapidement et complètement, suivies par un déclin biphasique rapide, ce qui reflète la génération d'un équilibre de distribution entre les compartiments tissulaires, périphériques et centraux.

### **Distribution**

Le volume de distribution apparent ( $V_d$ ) $\beta$  estimé après administration intraveineuse est de  $1\,221 \pm 2\,80$  l ; plage 769-1 702 l ( $16 \pm 3$  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.

### **Élimination**

La demi-vie d'élimination du plasma après une administration i.v. de 40 à 60 mg de chlorhydrate d'amitriptyline était de 10,1 à 27,8 h et après une administration de 15 mg, de 15,5 à 19 h. Chez les personnes âgées, la demi-vie est prolongée.

La clairance systémique moyenne (Cl<sub>s</sub>) est de  $51,5 \pm 13,8$  l/h, plage 25,6 à 71,8 l/h.

La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$   $\beta$ ) de l'amitriptyline après administration orale est d'environ 25 heures ( $24,65 \pm 6,31$  heures ; plage 16,49 à 40,36 heures). La clairance systémique moyenne (Cl<sub>s</sub>) est de  $39,24 \pm 10,18$  l/h, plage 24,53 à 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, dues à un métabolisme réduit, ont été observées 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).

## **Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique**

Les concentrations plasmatiques d'amitriptyline et de nortriptyline varient 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 à 200 ng/ml (≈ 280 à 700 nmol/l) (pour amitriptyline + nortriptyline). Des concentrations supérieures à 300 à 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 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- à 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 à 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**

Acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

2 ml en ampoule (verre). Boîte de 12 ampoules.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **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**

34009 305 729 4 8 : 2 ml en ampoule (verre) de 2 ml. Boîte de 12 ampoules.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 29 octobre 1986

Date de dernier renouvellement: 29 octobre 2006

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

2 janvier 2025

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I