

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique connu dont le mécanisme d'action et l'utilisation sont bien établis (Brunton 2011). Il s'agit d'une amine tertiaire qui agit principalement en tant qu'inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Son métabolite principal, la nortriptyline, est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline plus puissant et sélectif, bien qu'il bloque toujours la capture de sérotonine. L'amitriptyline possède de puissantes propriétés anticholinergiques, antihistaminiques et sédatives, et potentialise les effets des catécholamines.

L'amitriptyline a été approuvée pour la première fois par les États-Unis en 1961. Dans l'UE, le médicament princeps pour l'amitriptyline est commercialisé sous le nom de Saroten (et sous les noms associés de Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex et Redomex Diffucaps). Il est autorisé dans les États membres suivants: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO et SE. D'autres produits à base d'amitriptyline sont également autorisés sous des appellations commerciales différentes au sein de l'UE. L'amitriptyline est autorisée dans plus de 56 pays dans le monde.

Saroten est disponible sous la forme de comprimés pelliculés et de gélules et comprimés à libération modifiée à usage oral, dans des dosages de 10, 25, 50 et 75 mg. Il est également disponible sous forme de solution injectable (2 ml, 50 mg).

Dans le cadre de l'évaluation d'une procédure PSUR antérieure pour l'amitriptyline (PSUSA/0000168/201501), l'État membre principal, la Grèce, a identifié la nécessité d'harmoniser les informations sur le produit pour le médicament princeps Saroten à l'échelle de l'UE. L'actuel résumé des caractéristiques du produit approuvé dans les États membres de l'UE diffère considérablement au niveau des indications, de la posologie et des recommandations d'usage approuvées.

Par conséquent, compte tenu des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation des produits à base d'amitriptyline, la Grèce a notifié le 17 décembre 2015 à l'Agence une saisine au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE pour Saroten et noms associés, afin de remédier aux divergences entre les résumés des caractéristiques du produit autorisés au niveau national pour le produit susmentionné, et, donc, d'harmoniser ces résumés des caractéristiques du produit divergents à l'échelle de l'UE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Indications thérapeutiques

L'amitriptyline est un produit bien établi qui est utilisé depuis longtemps en tant qu'antidépresseur. Compte tenu des directives de traitement actuelles et des examens systématiques récents publiés dans la littérature, le CHMP a approuvé une indication de l'amitriptyline dans le traitement du trouble dépressif majeur chez les adultes.

Bien que le CHMP n'ait pas convenu de l'indication générale de l'amitriptyline dans le traitement des douleurs chroniques, l'utilisation de ce produit dans le traitement de la douleur neuropathique chez les adultes a été considérée comme étayée par des examens systématiques récents et la méta-analyse des traitements pharmacologiques de cette pathologie. D'autre part, les éléments de preuve fournis par le titulaire de l'AMM quant à l'utilisation de l'amitriptyline dans le traitement de

¹ Brunton, L. L.; Chabner, Bruce; Knollmann, Björn C. 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (McGraw-Hill: New York).

troubles neuropathiques non spécifiques tels que la douleur du membre fantôme, les neuropathies associées au cancer et les neuropathies liées au VIH, n'ont pas été considérés comme adéquats pour soutenir une indication spécifique dans ces catégories de douleurs. Par ailleurs, le CHMP n'a pas approuvé d'indication distincte pour la douleur nociceptive en raison du manque d'éléments de preuve fournis en ce qui concerne les douleurs dorsales et viscérales.

En outre, le CHMP a conclu que l'ensemble des données fournies par les titulaires d'AMM étaient favorables à un traitement de première intention par amitriptyline dans le traitement prophylactique de la céphalée de tension chronique (CTTH) et de la migraine chez les adultes, bien qu'il n'ait pas convenu d'une indication spécifique pour la fibromyalgie.

Enfin, sur la base des recommandations actuelles des directives de traitement nationales et internationales et de la littérature disponible, l'utilisation de l'amitriptyline dans le traitement de l'énurésie nocturne chez les enfants a été limitée au traitement de troisième intention chez les enfants âgés de six ans et plus lorsqu'une pathologie organique, telle que le spina-bifida et les troubles connexes, a été exclue et que le patient n'a répondu à aucun des autres traitements non médicamenteux et médicamenteux, y compris par des antispasmodiques et des produits associés à la vasopressine.

Posologie

Les titulaires d'AMM ont proposé des recommandations de dosage harmonisées sur la base des doses étudiées dans des essais cliniques et conformément à l'ouvrage de référence Martindale (Martindale 2014). L'effet thérapeutique est généralement observé après 2 à 4 semaines d'administration.

Après examen de l'ensemble des données disponibles, la dose recommandée pour le traitement de la dépression chez les adultes est de 50 mg par jour. Si nécessaire, cette dose peut être augmentée de 25 mg toutes les deux semaines. La dose de maintien est la dose minimale efficace et les doses supérieures à 150 mg par jour ne sont pas recommandées.

Pour les patients âgés de plus de 65 ans et les patients atteints de maladies cardiovasculaires, il est généralement recommandé de commencer le traitement par les doses les plus faibles recommandées aux adultes, étant donné que ces personnes sont particulièrement sensibles aux effets indésirables connus, et plus particulièrement à la toxicité cardiaque. Une dose initiale de 10 à 25 mg à prendre le soir est recommandée pour ces patients, et bien qu'elle puisse être augmentée en fonction de la réponse individuelle du patient et de la tolérance, les doses supérieures à 100 mg doivent être administrées avec précaution.

Sur la base des données cliniques disponibles sur l'administration parentérale d'amitriptyline aux patients souffrant de dépression ainsi que sur les paramètres pharmacocinétiques, la dose recommandée est de 50 à 150 mg par jour, administrée sous la forme d'une à trois ampoules quotidiennement. Il convient de ne pas dépasser une dose quotidienne maximale de 150 mg d'amitriptyline administrée par injection/infusion.

Pour le traitement de la douleur (douleur neuropathique, traitement prophylactique de la céphalée de tension chronique et traitement prophylactique de la migraine) chez les adultes, les doses sont généralement inférieures à celles utilisées pour le traitement de la dépression, et sont rarement supérieures à 100 mg. La dose recommandée au début du traitement est de 10 mg au coucher et elle peut être augmentée par tranche de 10 à 25 mg tous les 3 à 7 jours. De manière générale, la posologie doit être adaptée individuellement de manière à obtenir une dose qui procure une analgésie suffisante avec des effets indésirables tolérables et, dans tous les cas, la dose minimale efficace doit être utilisée durant la période la plus courte nécessaire au traitement des symptômes.

La dose initiale recommandée pour le traitement de la douleur chez les personnes âgées et les patients atteints de maladies cardiovasculaires est de 10 mg à 25 mg le soir. Chez ces patients, les doses supérieures à 75 mg doivent être utilisées avec précaution. Par ailleurs, le traitement étant symptomatique, il convient de le poursuivre pendant une durée appropriée. Chez de nombreux patients, le traitement de la douleur neuropathique peut être nécessaire pendant plusieurs années. Il est recommandé de procéder à un réexamen régulier visant à confirmer le caractère approprié de la poursuite du traitement chez le patient.

Sur la base de l'ouvrage de référence Martindale (Martindale 2014), la dose recommandée pour l'énurésie nocturne est de 10 à 20 mg pour les enfants âgés de 6 à 10 ans et de 25 à 50 mg pour les enfants âgés de 11 à 17 ans. L'augmentation progressive de la dose est capitale. Toutes les formulations ou tous les dosages disponibles ne permettent pas de respecter de tels schémas posologiques, et il convient de chercher une formulation et/ou un dosage adéquats pour une dose particulière. En outre, la durée du traitement ne doit pas excéder une période de trois mois et un ECG doit être effectué avant le début du traitement afin d'exclure le syndrome du QT long.

Autres rubriques du RCP

Les données à l'appui des contre-indications comprises dans la rubrique 4.3 du résumé des caractéristiques du produit ont été examinées par les titulaires d'AMM et la justification fournie pour leur maintien dans le RCP a été acceptée par le CHMP pour les contre-indications suivantes:

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients;
- infarctus du myocarde récent. Tout degré de troubles de la conduction ou de troubles du rythme cardiaque et insuffisance coronarienne;
- traitement concomitant par inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- maladie grave du foie;
- chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Une mise en garde a été ajoutée dans la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit sur le risque d'allongement de l'intervalle QT.

La rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit sur les interactions médicamenteuses a été révisée sur la base d'un examen de la littérature disponible la plus récente.

En ce qui concerne la fertilité, la grossesse et l'allaitement, la rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit a été mise à jour sur la base de l'examen et de l'analyse de l'ensemble des données disponibles fournies par les titulaires d'AMM, y compris la littérature, et des données obtenues après mise sur le marché et issues de la base de données Global Safety des titulaires d'AMM. L'amitriptyline n'est pas recommandée pendant la grossesse à moins qu'elle ne soit clairement nécessaire, et doit uniquement être administrée après examen attentif du rapport bénéfice/risque.

Les titulaires d'AMM ont effectué une analyse de leur base de données et ont examiné toutes les informations disponibles dans la littérature, y compris les ouvrages classiques tels que le Martindale (Martindale 2014), afin de justifier l'inclusion d'effets indésirables, pour lesquels une relation de causalité est au minimum une possibilité raisonnable. Par ailleurs, la rubrique 4.9 du résumé des caractéristiques du produit consacrée à la gestion du surdosage a été simplifiée.

La rubrique 5.1 a été révisée pour inclure une brève description factuelle du mécanisme d'action et la rubrique 5.2 a été mise à jour pour inclure des données à l'appui des propriétés pharmacocinétiques, notamment de la formulation parentérale, qui ont été présentées et ont fait l'objet d'une discussion.

Enfin, la rubrique 5.3 sur les données de sécurité préclinique a été modifiée conformément aux informations pertinentes les plus récentes issues de la littérature afin de refléter les connaissances actuelles relatives à la toxicité cardiaque, au potentiel génotoxique, à l'embryotoxicité et aux effets sur la fertilité.

Étiquetage

Les modifications apportées au RCP ont été reportées sur l'étiquetage, le cas échéant, mais la mise à jour de la plupart des rubriques a été laissée au soin de chaque État.

Notice

La notice a été modifiée conformément aux modifications apportées au RCP.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce que suit:

- L'objet de la saisine était l'harmonisation des informations sur le produit.
- Les informations sur le produit proposées par les titulaires d'AMM ont été examinées sur la base de la documentation fournie et des discussions scientifiques tenues au sein du comité.
- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a examiné les divergences identifiées dans la notification pour Saroten et noms associés, ainsi que les autres rubriques des informations sur le produit.
- Le comité a examiné la totalité des données soumises par les titulaires d'AMM ainsi que la littérature pertinente disponible à l'appui de la proposition d'harmonisation des informations sur le produit et a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles les informations sur le produit sont énoncées à l'annexe III pour Saroten et noms associés (voir l'annexe I).

En conséquence, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de Saroten et noms associés demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.