

### **Annexe III**

#### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

Remarque :

ces informations sur le produit sont issues de la procédure de référence à laquelle la décision de la Commission se rapporte.

Ces informations peuvent être mises à jour ultérieurement par les autorités compétentes de l'État membre, en collaboration avec ce dernier, si nécessaire, et conformément aux procédures énoncées dans le Chapitre 4 du Titre III de la Directive 2001/83/CE.

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Saroten et noms associés, gélules de 25 mg à libération prolongée  
Saroten et noms associés, gélules de 50 mg à libération prolongée  
Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter en fonction du pays]

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

[À compléter en fonction du pays]

<[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée]  
Le comprimé peut être divisé en 3 doses égales.>

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Saroten et noms associés est indiqué dans :

- le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte
- le traitement des douleurs neuropathiques chez 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 les antispasmodiques et les 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 dépressif 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, 50 mg par jour le soir. Si nécessaire, la dose peut être augmentée de 25 mg ou 50 mg après 1 semaine, jusqu'à 150 mg par jour.

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

<[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée]

Grâce aux deux barres de cassure, Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg, peuvent être divisés en trois parties. La dose peut donc être augmentée par paliers de 25 mg de chlorhydrate d'amitriptyline>.

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

Initialement, 25 mg le soir.

La dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 100 mg à 150 mg, suivant la réponse individuelle du patient et la tolérance.

Des doses quotidiennes 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 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 du 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 céphalées de tension et traitement de fond de la migraine chez les adultes*

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*

La dose initiale devrait être de 10 mg à 25 mg le soir.

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

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 recommandée.

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 de la tolérance individuelles du patient.

*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).

*Durée du traitement*

*Douleurs neuropathiques*

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.

### Énurésie 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

La posologie doit être augmentée progressivement.

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

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

#### Durée du traitement

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

Saroten et noms associés est destiné à l'utilisation par voie orale.

<[Saroten et noms associés, gélules à libération prolongée]

Les gélules doivent être avalées avec de l'eau.

Les gélules peuvent toutefois être ouvertes et les granulés peuvent être avalés avec une boisson froide ou du yaourt, par exemple. Les granulés ne doivent pas être mâchés.>

<[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée]

Saroten retard comprimés de 75 mg sont des comprimés retard divisibles avec deux barres de cassure. La barre de cassure facilite la division du comprimé retard en 3 parties. Les parties non nécessaires au moment de la division peuvent être conservées dans le réservoir de la boîte de comprimés (sous la glissière de la fermeture), jusqu'à l'administration suivante. Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau, avec ou sans nourriture.>

### 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 ces médicaments 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 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 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 insuliniqes, 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).

#### 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).

<[Saroten et noms associés, gélules à libération prolongée]

#### Excipients

Les granulés dans la gélule contiennent du saccharose.

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).>

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Risque que l'amitriptyline affecte d'autres médicaments**

#### 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 méthyl dopa. 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 exigeant des 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 du CYP2D6. Des ajustements posologiques de l'amitriptyline peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2).

*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 quantité de 0,6 % à 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 avec 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.

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, thrombocytopenie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Diminution de l'appétit
Troubles du métabolisme et de la nutrition	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 (chez les patients schizophrènes), 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.
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 l'insuffisance 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, œdème 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, œdème du

		visage.
	Rare	Alopécie, réaction de photosensibilité.
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.
	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 – voir [Annexe V](#).

## 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.

**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. Les enfants sont particulièrement sujets aux cardiotoxicités et aux crises convulsives.

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 rhabdomyolyse 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 : Antidépresseurs - inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine (antidépresseurs tricycliques)

Code ATC : N 06 AA 09

### 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 cliniques

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

- Episode 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 uniquement.

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

<[Saroten et noms associés, gélules à libération prolongée]

#### *Comprimés pelliculés*

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

#### *Gélules à libération prolongée*

Contrairement aux courbes sériques pour les comprimés qui présentent un pic initial distinct, les courbes pour les gélules montent lentement pour atteindre un plateau avec des concentrations inférieures au pic des courbes pour les comprimés.  $t_{max} = 7,1 \pm 1,9$  heures ; plage 2 à 10 heures. Après administration orale de 50 mg la  $C_{max}$  moyenne =  $21,5 \pm 9,0$  ng/ml ; plage de 13,2 à 35,8 ng/ml ( $77,5 \pm 32,4$  nmol/l).>

<[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée]

Contrairement aux courbes sériques pour les comprimés qui présentent un pic initial distinct, les courbes pour les comprimés à libération modifiée montent lentement pour atteindre un plateau avec des concentrations inférieures au pic des courbes pour les comprimés. La concentration plasmatique maximale est atteinte uniquement après 1 à 5 (-8) heures.

La biodisponibilité systémique est d'environ 50 % de la dose de l'injection intraveineuse.>

### Distribution

Le volume de distribution apparent ( $V_d$ )<sub>β</sub> estimé après administration intraveineuse est de  $1221 \pm 280$  l ; plage 769-1702 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 ( $t_{1/2}$ ) de l'amitriptyline après administration orale est d'environ 25 heures ( $24,65 \pm 6,31$  heures ; plage 16,49-40,36 heures). La clairance systémique moyenne ( $Cl_s$ ) est de  $39,24 \pm 10,18$  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.

#### <[Saroten et noms associés, gélules à libération prolongée]

Lorsque les gélules à libération prolongée sont administrées le soir, la concentration d'amitriptyline est la plus élevée tard dans la nuit, puis elle diminue au cours de la journée tandis que la concentration de nortriptyline est constante pendant 24 heures et prédomine donc pendant la journée.

#### <[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée]

Lorsque les comprimés à libération modifiée sont administrés le soir, la concentration d'amitriptyline est la plus élevée tard dans la nuit, puis elle diminue au cours de la journée tandis que la concentration de nortriptyline est constante pendant 24 heures et prédomine donc pendant la journée.>

#### *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).

### 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 – 200 ng/ml ( $\approx$  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 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

[À compléter en fonction du pays]

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

[À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

**6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur <et équipement spécial pour l’utilisation, l’administration ou la greffe>**

[À compléter en fonction du pays]

**6.6 Précautions particulières d’élimination <et de manipulation>**

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**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION**

[À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 10 mg  
Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 25 mg  
Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 50 mg

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter en fonction du pays]

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

[À compléter en fonction du pays]

<[Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 50 mg]  
Le comprimé peut être divisé en 4 doses égales.>

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Saroten et noms associés est indiqué dans :

- le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte
- le traitement des douleurs neuropathiques chez 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.

#### Épisode dépressif 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 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 du 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 céphalées 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 recommandée.  
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 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 du 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.

Énurésie 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

Saroten et noms associés est destiné à l'utilisation par voie orale.

<[Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 50 mg]

Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 50 mg sont des comprimés divisibles avec trois barres de cassure. La barre de cassure facilite la division du comprimé retard en 4 parties (12,5 mg/partie). Les parties non nécessaires au moment de la division peuvent être conservées dans le réservoir de la boîte de comprimés (sous la glissière de la fermeture), jusqu'à l'administration suivante.

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 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 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).

#### 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).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Risque que l'amitriptyline affecte d'autres médicaments**

#### 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'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 terfénaire, 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 exigeant des 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 du CYP2D6. Des ajustements posologiques de l'amitriptyline peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2).

*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, hypertension, 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.

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
Troubles du métabolisme et de la nutrition	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 (chez les patients schizophrènes), 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.
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.
	Peu fréquent	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, œdème 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, œdème du visage.
	Rare	Alopécie, réaction de photosensibilité.
Affections du rein et des	Fréquent	Troubles de la miction.

voies urinaires	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.
	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 - voir [Annexe V](#).

## 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.

**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. Les enfants sont particulièrement sujets aux cardiotoxicités et aux crises convulsives.

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 rhabdomyolyse 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 : Antidépresseurs - inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine (antidépresseurs tricycliques)

Code ATC : N 06 AA 09

### 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 antidépresseives.

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

## Efficacité et sécurité cliniques

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 sédatrice est immédiate.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

#### *Comprimés pelliculés*

<[Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 10 mg, Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 25 mg]

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

<[Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 50 mg]

Après une administration orale, l'amitriptyline est absorbée lentement mais complètement. En raison du passage dans le tractus gastro-intestinal souvent retardé, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1 à 5 (-8) heures.

La biodisponibilité systémique est d'environ 50 % de la dose de l'injection intraveineuse.>

### Distribution

Le volume de distribution apparent ( $V_d$ ) $_{\beta}$  estimé après administration intraveineuse est de  $1221 \text{ l} \pm 280 \text{ l}$  ; plage 769-1702 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 ( $t_{1/2}$ ,  $\beta$ ) de l'amitriptyline après administration orale est d'environ 25 heures ( $24,65 \pm 6,31$  heures ; plage 16,49-40,36 heures). La clairance systémique moyenne ( $Cl_s$ ) est de  $39,24 \pm 10,18$  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).

### Relation 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 ( $\approx 280 - 700$  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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

[À compléter en fonction du pays]

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

[À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur <et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe>**

[À compléter en fonction du pays]

### **6.6 Précautions particulières d'élimination <et de manipulation>**

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**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Saroten et noms associés, 2 ml, 50 mg, solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

[À compléter en fonction du pays]

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

[À compléter en fonction du pays]

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Saroten et noms associés 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.

Saroten solution injectable est utilisé chez des patients hospitalisés en particulier pour le traitement initial des épisodes dépressifs majeurs.

##### Perfusion intraveineuse

Habituellement, X 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

X 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.

##### *Populations spéciales*

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

X 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 consignant 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 insuliniqes, 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).

X 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**

### **Risque que l'amitriptyline affecte d'autres médicaments**

#### 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 adrénérgiques* : les antidépresseurs tricycliques peuvent contrer les effets antihypertenseurs des antihypertenseurs à action centrale tels que guanéthidine, bétanidine, réserpine, clonidine et méthildopa. 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 exigeant des précautions d'emploi

*Dépresseurs du SNC* : l'amitriptyline peut augmenter les effets sédatifs de l'alcool, des barbituriques et d'autres déprimeurs 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 du CYP2D6. Des ajustements posologiques de l'amitriptyline peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2).

*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 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 avec 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 prendre des précautions 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.

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 (chez les patients schizophrènes), pensées ou comportements suicidaires*.
	Fréquence indéterminée	Paranoïa.
Affections du système nerveux	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.
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 l'insuffisance 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, œdème 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, œdème du visage.
	Rare	Alopécie, réaction de photosensibilité.
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.
	Non 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 50 ans et plus, 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 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.

**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. Les enfants sont particulièrement sujets aux cardiotoxicités et aux crises convulsives.

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique

Antidépresseurs - inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine (antidépresseur tricyclique)

Code ATC : N 06 AA 09

#### 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 l'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 cliniques

L'efficacité et la sécurité de l'amitriptyline (sous forme de solution injectable) ont été démontrées pour l'indication épisode dépressif majeur.

L'effet antidépresseur se fait généralement sentir au bout de 2 à 4 semaines ; l'action sédative 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 ( $V_d$ )<sub>B</sub> estimé après administration intraveineuse est de  $1\ 221 \pm 2\ 801$  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 de la recapture de la noradrénaline que de la 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 la 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 ont moins d'activité anticholinergique 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 ( $Cl_s$ ) 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 ( $Cl_s$ ) 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 ( $\approx 280$  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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

[À compléter en fonction du pays]

### **6.2 Incompatibilités**

[À compléter en fonction du pays]

### **6.3 Durée de conservation**

[À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[À compléter en fonction du pays]

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

## **ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Boîte/Étiquette**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

<[Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 10 mg ; Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 25 mg ; Saroten et noms associés, gélules de 25 mg à libération prolongée ; Saroten et noms associés, gélules de 50 mg à libération prolongée ; Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 50 mg]

Amitriptyline>

<[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée ; Saroten et noms associés, 2 ml, 50 mg solution injectable]

Chlorhydrate d'amitriptyline>

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[À compléter en fonction du pays]

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

[À compléter en fonction du pays]

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

[À compléter en fonction du pays]

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

[À compléter en fonction du pays]

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

[À compléter en fonction du pays]

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

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

[À compléter en fonction du pays]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[À compléter en fonction du pays]

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**Plaquettes**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

<[Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 10 mg ; Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 25 mg ; Saroten et noms associés, gélules de 25 mg à libération prolongée ; Saroten et noms associés, gélules de 50 mg à libération prolongée ; Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 50 mg]

Amitriptyline>

<[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée]

Chlorhydrate d'amitriptyline>

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**AMPOULE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

Chlorhydrate d'amitriptyline

**2. VOIE D'ADMINISTRATION**

Solution pour perfusion i.v. et injection i.m.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2 ml

**6. AUTRE**

**NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Saroten et noms associés (voir Annexe I), gélules de 25 mg à libération prolongée**  
Amitriptyline

**Saroten et noms associés (voir Annexe I), gélules de 50 mg à libération prolongée**  
Amitriptyline

**Saroten et noms associés (voir Annexe I), comprimés de 75 mg à libération modifiée**  
Chlorhydrate d'amitriptyline

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que X et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X
3. Comment prendre X
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver X
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que X et dans quels cas est-il utilisé

X appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs tricycliques.

Ce médicament sert à :

- Soigner la dépression chez les adultes (épisodes dépressifs majeurs)
- Soulager les douleurs neuropathiques chez les adultes
- Prophylaxie des céphalées de tension chez les adultes
- Traitement de fond de la migraine chez les adultes
- Soigner l'énurésie (pipi au lit) nocturne chez les enfants de 6 ans et plus, uniquement lorsque des causes organiques, telles que spina bifida et troubles associés, ont été exclues et en l'absence de réponse à tous les autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, y compris les relaxants musculaires et la desmopressine. Ce médicament doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'énurésie persistante.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

**Ne prenez jamais X :**

- si vous êtes allergique à l'amitriptyline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez récemment eu une attaque cardiaque (infarctus du myocarde)
- si vous avez eu des problèmes cardiaques tels que des troubles du rythme que l'on détecte à l'électrocardiogramme (ECG), un bloc cardiaque, ou une insuffisance coronarienne
- si vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- si vous avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours
- si vous avez pris du moclobémide la veille
- si vous souffrez d'une pathologie hépatique sévère.

Si vous êtes traité par X, vous devez arrêter de prendre ce médicament et attendre 14 jours avant de commencer un traitement par IMAO.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre X.

Des troubles du rythme cardiaque et une hypotension peuvent survenir si vous prenez une dose élevée d'amitriptyline. Cela pourrait également se produire aux doses inhabituelles si vous avez une maladie cardiaque préexistante.

#### Allongement de l'intervalle QT

Un problème cardiaque, appelé « allongement de l'intervalle QT ou QT long » (que l'on voit à l'électrocardiogramme, ECG) et des troubles du rythme cardiaque (battements rapides ou irréguliers du cœur) ont été signalés avec X. Informez votre médecin si :

- vous avez un rythme cardiaque lent,
- vous avez ou vous avez eu un problème cardiaque dans lequel le cœur ne pompe pas suffisamment de sang vers l'organisme (insuffisance cardiaque),
- vous prenez tout autre médicament qui pourrait provoquer des problèmes cardiaques, ou
- vous avez un problème qui entraîne un taux faible de potassium ou de magnésium dans le sang, ou un taux élevé de potassium dans le sang,
- une intervention chirurgicale est prévue, car il pourrait être nécessaire d'arrêter le traitement par amitriptyline avant de vous donner des anesthésiques. En cas de chirurgie d'urgence, l'anesthésiste doit être informé du traitement par amitriptyline,
- vous avez une glande thyroïde suractive ou vous recevez des médicaments pour les troubles de la thyroïde.

#### Pensées suicidaires et aggravation de la dépression

Si vous êtes déprimé(e), il se peut que vous ayez parfois des pensées d'automutilation ou suicidaires. Cela peut être augmenté à la première prise d'antidépresseurs, car ces médicaments prennent du temps avant d'agir, généralement environ deux semaines, mais parfois plus longtemps.

Vous serez plus susceptible d'avoir ce type de pensées, si :

- vous avez déjà eu des pensées suicidaires ou d'automutilation.
- vous êtes un jeune adulte. Les informations issues des essais cliniques ont montré un risque accru de comportement suicidaire chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) atteints d'affections psychiatriques et traités par antidépresseur.

Si vous avez à tout moment des pensées suicidaires ou d'automutilation, contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement.

Il peut être utile de dire à l'un de vos proches ou de vos amis que vous êtes déprimé(e), et de lui demander de lire cette notice. Vous pourriez lui demander s'il trouve que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il observe des changements de votre comportement.

#### Épisodes maniaques

Certains patients atteints de troubles maniaco-dépressifs peuvent entrer dans une phase maniaque. Celle-ci se caractérise par des idées abondantes et très changeantes, une gaieté exagérée et une activité physique excessive. Dans de tels cas, il est important de contacter votre médecin qui changera probablement votre traitement.

Indiquez à votre médecin si vous avez, ou avez eu par le passé, des problèmes médicaux, en particulier :

- glaucome à angle fermé (perte de la vue due à une pression anormalement élevée dans l'œil)
- épilepsie, antécédents de convulsions ou de crises convulsives
- difficultés à la miction
- augmentation du volume de la prostate

- maladie de la thyroïde
- trouble bipolaire
- schizophrénie
- maladie hépatique sévère
- maladie cardiaque sévère
- sténose du pylore (rétrécissement de la partie terminale de l'estomac) et iléus paralytique (occlusion intestinale)
- diabète car vous pourriez avoir besoin d'ajuster la posologie de votre médicament antidiabétique

Si vous utilisez des antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), votre médecin pourra envisager de modifier la dose de votre médicament (voir également la rubrique 2 Autres médicaments et X, et la rubrique 3).

Les personnes âgées sont plus susceptibles de développer certains effets indésirables, comme des vertiges en se levant à cause d'une tension artérielle basse (voir également la rubrique 4 Effets indésirables éventuels).

### **Enfants et adolescents**

*Dépression, douleurs neuropathiques, prévention des tensions chroniques de type céphalées et prophylaxie des migraines*

Ne pas administrer ce médicament aux enfants et adolescents de moins de 18 ans pour ces pathologies car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies pour cette tranche d'âge.

#### *Énurésie nocturne*

- Un ECG doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par amitriptyline afin d'exclure un syndrome du QT long
- Ce médicament ne doit pas être pris en même temps qu'un médicament anticholinergique (voir également la rubrique 2 Autres médicaments et X)
- Des pensées et des comportements suicidaires peuvent également survenir en début de traitement par antidépresseurs pour des troubles autres que la dépression ; les mêmes précautions qu'avec les patients traités pour dépression doivent, par conséquent, être suivies lors du traitement de patients atteints d'énurésie

### **Autres médicaments et X**

Certains médicaments peuvent altérer l'action d'autres médicaments et cela peut parfois entraîner des effets indésirables graves.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, tel que :

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), par ex. phénelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide ou tranylcypromine (pour la dépression), ou sélégiline (pour la maladie de Parkinson). Ces médicaments ne doivent pas être pris en même temps que X (voir la rubrique 2 Ne prenez pas X),
- adrénaline, éphédrine, isoprénaline, noradrénaline, phényléphrine et phénylpropanolamine (ceux-ci peuvent être présents dans des médicaments contre la toux ou le rhume, et dans certains anesthésiques),
- des médicaments contre l'hypertension, par exemple des inhibiteurs des canaux calciques (par ex. diltiazem et vérapamil), guanéthidine, bétanidine, clonidine, réserpine et méthildopa,
- médicaments anticholinergiques comme certains médicaments pour traiter la maladie de Parkinson et des troubles gastro-intestinaux (par ex. atropine, hyoscyamine),
- thioridazine (pour la schizophrénie),
- tramadol (analgésique),
- médicaments contre les infections fongiques (par ex. fluconazole, terbinafine, kétoconazole et itraconazole),
- sédatifs (par ex. barbituriques),

- antidépresseurs (par ex. ISRS [fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine], et bupropion),
- médicaments pour certaines maladies cardiaques (par ex. bêta-bloquants et antiarythmiques),
- cimétidine (contre les ulcères d'estomac),
- méthylphénidate (pour le TDAH),
- ritonavir (pour le VIH),
- contraceptifs oraux,
- rifampicine (pour les infections),
- phénytoïne et carbamazépine (pour l'épilepsie),
- millepertuis (*hypericum perforatum*), plante utilisée pour soigner la dépression
- médicaments pour la thyroïde.

Vous devez également informer votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris un médicament pouvant affecter le rythme cardiaque, par ex.

- les médicaments pour soigner les rythmes cardiaques irréguliers (par ex. quinidine et sotalol)
- astémizole et terfénaire (pour les allergies et le rhume des foies)
- médicaments utilisés pour certaines maladies mentales (par ex. pimozide et sertindole)
- cisapride (pour certains types d'indigestion)
- halofantrine (contre le paludisme)
- méthadone (pour soulager la douleur et la désintoxication)
- diurétiques (par ex. furosémide)

Si vous devez subir une opération et une anesthésie locale ou générale, vous devez informer votre médecin que vous prenez ce médicament.

De même, vous devez informer votre dentiste que vous prenez ce médicament si vous devez recevoir une anesthésie locale.

### **X avec l'alcool**

Il n'est pas conseillé de boire de l'alcool pendant le traitement avec ce médicament car cela pourrait augmenter l'effet sédatif.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'amitriptyline n'est pas recommandée pendant la grossesse, sauf si votre médecin considère qu'il s'agit d'une nécessité incontestable et uniquement après un examen rigoureux du rapport bénéfice/risque. Si vous avez pris ce médicament au cours de la dernière partie de la grossesse, le nouveau-né peut présenter des symptômes de sevrage tels qu'irritabilité, augmentation de la tension musculaire, tremblements, respiration irrégulière, mauvaise absorption alimentaire, pleurs intenses, rétention urinaire et constipation.

Votre médecin vous informera si vous pouvez commencer/continuer/devez arrêter l'allaitement ou devez arrêter de prendre ce médicament, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et le bénéfice du traitement pour vous.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut entraîner somnolence et étourdissement, en particulier au début du traitement. Si vous êtes sujet(te) à ces symptômes, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

[Saroten et noms associés, gélules à libération prolongée]

### **X contient du saccharose**

Si votre médecin vous a diagnostiqué une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### 3. Comment prendre X

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

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.

#### ***Dépression***

##### *Adultes*

La dose initiale recommandée est de 50 mg le soir. Selon votre réponse au médicament, votre médecin peut progressivement augmenter la dose à 150 mg le soir.

<[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée]

Grâce aux deux barres de cassure, les comprimés Saroten retard peuvent être divisés en trois parties.

La dose peut donc être augmentée par paliers de 25 mg de chlorhydrate d'amitriptyline. Les parties non nécessaires au moment de la division peuvent être conservées dans le réservoir de la boîte de comprimés (sous la glissière de la fermeture), jusqu'à l'administration suivante.>

##### *Personnes âgées (au-delà de 65 ans) et patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire*

La dose initiale recommandée est de 25 mg le soir. Selon votre réponse au médicament, votre médecin peut augmenter la dose à 100 mg.

Si vous prenez des doses comprises entre 100 mg et 150 mg le soir, votre médecin peut être amené à faire un suivi plus fréquent avec vous.

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents dans le traitement de la dépression. Pour plus d'informations, consultez la rubrique 2.

#### ***Douleurs neuropathiques, prévention des céphalées de tension et traitement de fond de la migraine***

Votre médecin ajustera la posologie du médicament en fonction de vos symptômes et de votre réponse au traitement.

##### *Adultes*

Votre médecin choisira très probablement de commencer votre traitement avec des comprimés de Saroten avant d'entamer le traitement avec X.

La dose initiale doit être de 10 à 25 mg le soir. Les doses recommandées sont de 25 mg à 75 mg le soir.

Selon votre réponse au médicament, votre médecin peut progressivement augmenter la dose. Si vous recevez des doses de plus de 100 mg par jour, votre médecin peut être amené à faire un suivi plus fréquent avec vous.

##### *Personnes âgées (au-delà de 65 ans) et patients atteints de pathologie cardiovasculaire*

Une dose initiale de 10 mg à 25 mg le soir est recommandée. Selon votre réponse au médicament, votre médecin peut progressivement augmenter la dose.

Si vous recevez des doses de plus de 75 mg par jour, votre médecin peut être amené à faire un suivi plus fréquent avec vous.

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents dans les traitements des douleurs neuropathiques, en prophylaxie des tensions chroniques de type céphalées, et en prophylaxie des migraines. Pour plus d'informations, consultez la rubrique 2.

### ***Énurésie nocturne***

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Doses recommandées pour les enfants :

- âgés de moins de 6 ans : voir rubrique 2 Ne prenez pas X
- âgés de 6 à 10 ans : 10 mg – 20 mg par jour. Une forme pharmaceutique plus appropriée doit être utilisée pour cette tranche d'âge.
- âgés de 11 ans et plus : 25 mg – 50 mg.

La posologie doit être augmentée progressivement.  
Prenez ce médicament 1h à 1h30 avant le coucher.

Avant de commencer le traitement, votre médecin pratiquera un ECG de votre cœur afin de vérifier qu'il n'y a aucun signe de rythme cardiaque inhabituel.

Votre médecin réévaluera votre traitement au bout de 3 mois et, si nécessaire, pratiquera un nouvel ECG.

N'arrêtez pas le traitement sans consulter votre médecin au préalable.

### ***Patients présentant des risques particuliers***

Les patients atteints de maladie du foie ou les personnes dites « métaboliseurs lents » prennent généralement des doses plus faibles.

Votre médecin pourra demander des prises de sang pour déterminer la concentration d'amitriptyline dans votre sang (voir également la rubrique 2).

### **Comment et quand prendre X**

Ce médicament est pris tous les soirs en une dose quotidienne unique.  
Ce médicament peut être pris avec ou sans aliments.

<[Saroten et noms associés, gélules à libération prolongée]

Avalez les gélules avec un verre d'eau.

Si vous avez des difficultés à avaler les gélules, vous pouvez les ouvrir et mettre les granulés qu'elles contiennent dans du yaourt par exemple, ou dans une boisson froide. Ne mâchez pas les granulés.>

<[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée]

La barre de cassure facilite la division du comprimé retard en 3 parties égales. Les parties non nécessaires au moment de la division peuvent être conservées dans le réservoir de la boîte de comprimés.

X peut être pris avec ou sans nourriture.

Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau, indépendamment des repas.

### **Durée du traitement**

Ne modifiez pas la dose du médicament et n'arrêtez pas de prendre le médicament sans consulter votre médecin au préalable.

### ***Dépression***

Comme avec d'autres médicaments pour le traitement de la dépression, il peut falloir quelques semaines avant que vous ne ressentiez une amélioration.

Dans le traitement de la dépression, la durée du traitement est déterminée au cas par cas, et dure généralement au moins 6 mois. La durée du traitement est décidée par votre médecin.

Continuez à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le recommande.

La maladie sous-jacente peut persister pendant longtemps. Si vous arrêtez votre traitement trop tôt, vos symptômes pourraient réapparaître.

***Douleurs neuropathiques, prévention des céphalées de tension et traitement de fond de la migraine***

Il peut falloir quelques semaines avant que vous ne ressentiez un soulagement de la douleur.

Adressez-vous à votre médecin au sujet de la durée du traitement et continuez à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le recommande.

***Énurésie nocturne***

Votre médecin évaluera si le traitement doit être poursuivi au bout de 3 mois.

**Si vous avez pris plus de X que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital le plus proche, et ce, même en l'absence de signes de désagréments ou d'intoxication. Prenez avec vous la boîte de ce médicament si vous allez chez un médecin ou à l'hôpital.

Les symptômes de surdosage sont notamment :

- pupilles dilatées
- battements du cœur rapides ou irréguliers
- difficultés à uriner
- sécheresse de la bouche et la langue
- occlusion intestinale
- crises convulsives
- fièvre
- agitation
- confusion
- hallucinations
- mouvements incontrôlés
- chute de la tension, pouls faible, pâleur
- difficultés à respirer
- coloration bleue de la peau
- ralentissement du rythme cardiaque
- somnolence
- perte de conscience
- coma
- divers symptômes cardiaques, tels que : bloc cardiaque, insuffisance cardiaque, hypotension, choc cardiogénique, acidose métabolique, hypokaliémie.

**Si vous oubliez de prendre X**

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez de prendre X**

Votre médecin décidera quand et comment arrêter votre traitement afin d'éviter des symptômes désagréables qui pourraient survenir si vous arrêtez le médicament brusquement (par ex. maux de tête, sensation générale de malaise, insomnie et irritabilité).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous développez l'un quelconque des effets indésirables suivants, vous devez consulter votre médecin immédiatement :

- Crises intermittentes de vision floue, vision en arc-en-ciel et douleur oculaire.  
Vous devez immédiatement consulter un ophtalmologiste avant de pouvoir poursuivre le traitement par ce médicament. Ces symptômes peuvent être le signe d'un glaucome aigu. Effet secondaire très rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000.
- Problème cardiaque appelé « allongement de l'intervalle QT » (que l'on voit à l'électrocardiogramme, ECG). Effet secondaire fréquent, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10.
- Constipation, estomac distendu, fièvre et vomissement.  
Ces symptômes peuvent être dus à une paralysie de certaines parties des intestins. Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse).  
Votre foie peut être atteint. Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.
- Hématome, saignement, pâleur ou mal de gorge persistant et fièvre.  
Ces symptômes peuvent être les premiers signes indiquant que votre sang ou moelle osseuse est atteint. Les effets sur le sang peuvent être une diminution du nombre de globules rouges (qui transportent l'oxygène dans l'organisme), des globules blancs (qui luttent contre les infections) et des plaquettes (qui permettent la coagulation du sang). Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.
- Pensées ou comportements suicidaires. Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.

Les effets indésirables indiqués ci-dessous ont été signalés, aux fréquences indiquées :

Très fréquent : pouvant toucher plus d'1 personne sur 10

- somnolence/envie de dormir
- tremblements des mains ou d'autres parties du corps
- étourdissements
- maux de tête
- battements cardiaques irréguliers, intenses ou rapides
- étourdissements lors du passage à la position debout en raison d'une tension basse (hypotension orthostatique)
- sécheresse buccale
- constipation
- nausées
- transpiration excessive
- prise de poids
- mauvaise articulation ou élocution lente
- agression
- nez bouché.

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- confusion
- troubles sexuels (diminution de la libido, troubles de l'érection)

- troubles de l'attention
- altérations du goût
- engourdissement ou fourmillement dans les bras ou les jambes
- troubles de la coordination
- pupilles dilatées
- bloc cardiaque
- fatigue
- faible taux de sodium dans le sang
- agitation
- troubles urinaires
- sensation de soif.

Peu fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- euphorie, anxiété, troubles du sommeil, cauchemars
- convulsions
- acouphènes
- tension élevée
- diarrhée, vomissements
- éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage et de la langue
- difficultés à uriner
- augmentation de la production de lait ou production de lait en l'absence d'allaitement
- augmentation de la pression dans l'œil
- collapsus cardiovasculaire
- aggravation de l'insuffisance cardiaque
- altération de la fonction hépatique (par ex., maladie hépatique cholestatique).

Rare : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- perte d'appétit
- délire (en particulier, chez les patients âgés), hallucinations (chez les patients schizophrènes),
- anomalies du rythme cardiaque ou du type de battements cardiaques
- gonflement des glandes salivaires
- chute de cheveux
- sensibilité accrue à la lumière du soleil
- augmentation du volume des seins chez les hommes fièvre
- perte de poids
- résultats anormaux des tests de la fonction du foie

Très rare : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- maladie du muscle cardiaque
- sensation d'agitation interne et besoin impérieux d'être toujours en mouvement
- trouble des nerfs périphériques
- augmentation aigue de la pression dans l'œil
- formes particulières du rythme cardiaque anormal (que l'on appelle les torsades de pointe)
- inflammation allergique des alvéoles pulmonaires et des tissus pulmonaires.

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- absence de la sensation d'appétit
- augmentation ou diminution des taux de glycémie
- paranoïa
- troubles des mouvements (mouvements involontaires ou diminution des mouvements)
- inflammation d'hypersensibilité du muscle cardiaque
- hépatite
- bouffées de chaleur

Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicament.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver X**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

[À compléter en fonction du pays]

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient X**

<[Saroten et noms associés, gélules à libération prolongée]

La substance active est l'amitriptyline.>

<[Saroten et noms associés, comprimés de 75 mg à libération modifiée]

La substance active est le chlorhydrate d'amitriptyline.>

[À compléter en fonction du pays]

#### **Comment se présente X et contenu de l'emballage extérieur**

[À compléter en fonction du pays]

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois/AAAA}>.**

[À compléter en fonction du pays]

## Notice : Information du patient

**Saroten et noms associés (voir Annexe I), comprimés pelliculés de 10 mg**  
**Saroten et noms associés (voir Annexe I), comprimés pelliculés de 25 mg**  
**Saroten et noms associés (voir Annexe I), comprimés pelliculés de 50 mg**  
Amitriptyline

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que X et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X
3. Comment prendre X
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver X
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que X et dans quels cas est-il utilisé

X appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs tricycliques.

Ce médicament sert à :

- Soigner la dépression chez les adultes (épisodes dépressifs majeurs)
- Soulager les douleurs neuropathiques chez les adultes
- Prophylaxie des céphalées de tension chez les adultes
- Traitement de fond de la migraine chez les adultes
- Soigner l'énurésie (pipi au lit) nocturne chez les enfants de 6 ans et plus, uniquement lorsque des causes organiques, telles que spina bifida et troubles associés, ont été exclues et en l'absence de réponse à tous les autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, y compris les relaxants musculaires et la desmopressine. Ce médicament doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'énurésie persistante.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

**Ne prenez jamais X :**

- si vous êtes allergique à l'amitriptyline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez récemment eu une attaque cardiaque (infarctus du myocarde)
- si vous avez eu des problèmes cardiaques tels que des troubles du rythme que l'on détecte à l'électrocardiogramme (ECG), un bloc cardiaque, ou une insuffisance coronarienne
- si vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- si vous avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours
- si vous avez pris du moclobémide la veille
- si vous souffrez d'une pathologie hépatique sévère.

Si vous êtes traité(e) par X, vous devez arrêter de prendre ce médicament et attendre 14 jours avant de commencer un traitement par IMAO.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre X.

Des troubles du rythme cardiaque et une hypotension peuvent survenir si vous prenez une dose élevée d'amitriptyline. Cela pourrait également se produire aux doses inhabituelles si vous avez une maladie cardiaque préexistante.

#### Allongement de l'intervalle QT

Un problème cardiaque, appelé « allongement de l'intervalle QT ou QT long » (que l'on voit à l'électrocardiogramme, ECG) et des troubles du rythme cardiaque (battements rapides ou irréguliers du cœur) ont été signalés avec X. Informez votre médecin si :

- vous avez un rythme cardiaque lent,
- vous avez ou vous avez eu un problème cardiaque dans lequel le cœur ne pompe pas suffisamment de sang vers l'organisme (insuffisance cardiaque),
- vous prenez tout autre médicament qui pourrait provoquer des problèmes cardiaques, ou
- vous avez un problème qui entraîne un taux faible de potassium ou de magnésium dans le sang, ou un taux élevé de potassium dans le sang,
- une intervention chirurgicale est prévue, car il pourrait être nécessaire d'arrêter le traitement par amitriptyline avant de vous donner des anesthésiques. En cas de chirurgie d'urgence, l'anesthésiste doit être informé du traitement par amitriptyline,
- vous avez une glande thyroïde suractive ou vous recevez des médicaments pour les troubles de la thyroïde.

#### Pensées suicidaires et aggravation de la dépression

Si vous êtes déprimé(e), il se peut que vous ayez des pensées d'automutilation ou suicidaires. Cela peut être augmenté à la première prise d'antidépresseurs, car ces médicaments prennent du temps avant d'agir, généralement environ deux semaines, mais parfois plus longtemps.

Vous serez plus susceptible d'avoir ce type de pensées, si :

- vous avez déjà eu des pensées suicidaires ou d'automutilation.
- vous êtes un jeune adulte. Les informations issues des essais cliniques ont montré un risque accru de comportement suicidaire chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) atteints d'affections psychiatriques et traités par antidépresseur.

Si vous avez à tout moment des pensées suicidaires ou d'automutilation, contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement.

Il peut être utile de dire à l'un de vos proches ou de vos amis que vous êtes déprimé(e), et de lui demander de lire cette notice. Vous pourriez lui demander s'il trouve que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il observe des changements de votre comportement.

#### Épisodes maniaques

Certains patients atteints de troubles maniaco-dépressifs peuvent entrer dans une phase maniaque. Celle-ci se caractérise par des idées abondantes et très changeantes, une gaieté exagérée et une activité physique excessive. Dans de tels cas, il est important de contacter votre médecin qui changera probablement votre traitement.

Indiquez à votre médecin si vous avez, ou avez eu par le passé, des problèmes médicaux, en particulier :

- glaucome à angle fermé (perte de la vue due à une pression anormalement élevée dans l'œil)
- épilepsie, antécédents de convulsions ou de crises convulsives
- difficultés à la miction
- augmentation du volume de la prostate

- maladie de la thyroïde
- trouble bipolaire
- schizophrénie
- maladie hépatique sévère
- maladie cardiaque sévère
- sténose du pylore (rétrécissement de la partie terminale de l'estomac) et iléus paralytique (occlusion intestinale)
- diabète car vous pourriez avoir besoin d'ajuster la posologie de votre médicament antidiabétique

Si vous utilisez des antidépresseurs comme les ISRS, votre médecin pourra envisager de modifier la dose de votre médicament (voir également la rubrique 2 Autres médicaments et X, et la rubrique 3).

Les personnes âgées sont plus susceptibles de développer certains effets indésirables, comme des vertiges en se levant à cause d'une tension artérielle basse (voir également la rubrique 4 Effets indésirables éventuels).

### **Enfants et adolescents**

*Dépression, douleurs neuropathiques, prévention des tensions chroniques de type céphalées et prophylaxie des migraines*

Ne pas administrer ce médicament aux enfants et adolescents de moins de 18 ans pour ces pathologies car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies pour cette tranche d'âge.

#### *Énurésie nocturne*

- Un ECG doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par amitriptyline afin d'exclure un syndrome du QT long
- Ce médicament ne doit pas être pris en même temps qu'un médicament anticholinergique (voir également la rubrique 2 Autres médicaments et X)
- Des pensées et des comportements suicidaires peuvent également survenir en début de traitement par antidépresseurs pour des troubles autres que la dépression ; les mêmes précautions qu'avec les patients traités pour dépressions doivent, par conséquent, être suivies lors du traitement de patients atteints d'énurésie

### **Autres médicaments et X**

Certains médicaments peuvent altérer l'action d'autres médicaments et cela peut parfois entraîner des effets indésirables graves.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, tel que :

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), par ex. phénelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide ou tranylcypromine (pour la dépression) ou sélégiline (pour la maladie de Parkinson). Ces médicaments ne doivent pas être pris en même temps que X (voir rubrique 2 Ne prenez pas X)
- adrénaline, éphédrine, isoprénaline, noradrénaline, phényléphrine et phénylpropanolamine (ceux peuvent être présents dans des médicaments contre la toux ou le rhume, et dans certains anesthésiques)
- des médicaments contre l'hypertension, par exemple des inhibiteurs des canaux calciques (par ex. diltiazem et vérapamil), guanéthidine, bétanidine, clonidine réserpine et méthyl dopa
- médicaments anticholinergiques comme certains médicaments pour traiter la maladie de Parkinson et des troubles gastro-intestinaux (par ex. atropine, hyoscyamine)
- thioridazine (pour la schizophrénie)
- tramadol (analgésique)
- médicaments contre les infections fongiques (par ex. fluconazole, terbinafine, kétoconazole et itraconazole)
- sédatifs (par ex. barbituriques)
- antidépresseurs (par ex. ISRS (fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine), et bupropion)

- médicaments pour certaines maladies cardiaques (par ex. bêta-bloquants et antiarythmiques)
- cimétidine (contre les ulcères d'estomac)
- méthylphénidate (pour le TDAH)
- ritonavir (pour le VIH)
- contraceptifs oraux
- rifampicine (pour les infections)
- phénytoïne et carbamazépine (pour l'épilepsie)
- millepertuis (*hypericum perforatum*), plante utilisée pour soigner la dépression
- médicaments pour la thyroïde.

Vous devez également informer votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris un médicament pouvant affecter le rythme cardiaque, par ex.

- les médicaments pour soigner les rythmes cardiaques irréguliers (par ex. quinidine et sotalol)
- astémizole et terféndine (pour les allergies et le rhume des foies)
- médicaments utilisés pour certaines maladies mentales (par ex. pimozide et sertindole)
- cisapride (pour certains types d'indigestion)
- halofantrine (contre le paludisme)
- méthadone (pour soulager la douleur et la désintoxication)
- diurétiques (par ex. furosémide)

Si vous devez subir une opération et une anesthésie locale ou générale, vous devez informer votre médecin que vous prenez ce médicament.

De même, vous devez informer votre dentiste que vous prenez ce médicament si vous devez recevoir une anesthésie locale.

### **X avec l'alcool**

Il n'est pas conseillé de boire de l'alcool pendant le traitement avec ce médicament car cela pourrait augmenter l'effet sédatif.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'amitriptyline n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si votre médecin considère qu'il s'agit d'une nécessité incontestable et uniquement après un examen rigoureux du rapport bénéfice/risque. Si vous avez pris ce médicament au cours de la dernière partie de la grossesse, le nouveau-né peut présenter des symptômes de sevrage tels qu'irritabilité, augmentation de la tension musculaire, tremblements, respiration irrégulière, mauvaise absorption alimentaire, pleurs intenses, rétention urinaire et constipation.

Votre médecin vous informera si vous pouvez commencer/continuer/devez arrêter l'allaitement ou devez arrêter de prendre ce médicament, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et le bénéfice du traitement pour vous.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut entraîner somnolence et étourdissement, en particulier au début du traitement. Si vous êtes sujet à ces symptômes, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

### **X contient du lactose**

Si votre médecin vous a diagnostiqué une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre X**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

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.

### ***Dépression***

#### ***Adultes***

La dose initiale recommandée est de 25 mg deux fois par jour.

Selon votre réponse au médicament, votre médecin peut progressivement augmenter la dose à 150 mg par jour divisés en deux doses.

#### ***Personnes âgées (au-delà de 65 ans) et patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire***

La dose initiale recommandée est de 10 mg à 25 mg par jour.

Selon votre réponse au médicament, votre médecin peut progressivement augmenter la dose jusqu'à une dose quotidienne totale de 100 mg divisée en deux doses. Si vous recevez des doses comprises entre 100 mg et 150 mg, votre médecin peut être amené à faire un suivi plus fréquent avec vous.

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents dans le traitement de la dépression. Pour plus d'informations, consultez la rubrique 2.

### ***Douleurs neuropathiques, prévention des céphalées de tension et traitement de fond de la migraine***

Votre médecin ajustera la posologie du médicament en fonction de vos symptômes et de votre réponse au traitement.

#### ***Adultes***

La dose initiale recommandée est de 10 mg à 25 mg le soir.

La dose quotidienne recommandée est de 25 mg à 75 mg.

Selon votre réponse au médicament, votre médecin peut progressivement augmenter la dose. Si vous recevez des doses de plus de 100 mg, votre médecin peut être amené à faire un suivi plus fréquent avec vous. Votre médecin vous expliquera si vous devez prendre les doses une fois par jour ou les diviser en deux doses.

#### ***Personnes âgées (au-delà de 65 ans) et personnes atteintes d'une pathologie cardiovasculaire***

La dose initiale recommandée est de 10 mg à 25 mg le soir.

Selon votre réponse au médicament, votre médecin peut progressivement augmenter la dose. Si vous recevez des doses de plus de 75 mg par jour, votre médecin peut être amené à faire un suivi plus fréquent avec vous.

#### ***Utilisation chez les enfants et les adolescents***

Ce ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents dans les traitements des douleurs neuropathiques, en prophylaxie des tensions chroniques de type céphalées, et en prophylaxie des migraines. Pour plus d'informations, consultez la rubrique 2.

### ***Énurésie nocturne***

#### ***Utilisation chez les enfants et les adolescents***

Doses recommandées pour les enfants :

- âgés de moins de 6 ans : voir rubrique 2 Ne prenez pas X
- âgés de 6 à 10 ans : 10 mg à 20 mg par jour. Une forme pharmaceutique appropriée devrait être utilisée pour cette tranche d'âge.
- âgés de 11 ans et plus : 25 mg – 50 mg.

La posologie doit être augmentée progressivement.

Prenez ce médicament 1h à 1h30 avant le coucher.

Avant de commencer le traitement, votre médecin pratiquera un ECG de votre cœur afin de vérifier qu'il n'y a aucun signe de rythme cardiaque inhabituel.

Votre médecin réévaluera votre traitement au bout de 3 mois et, si nécessaire, pratiquera un nouvel ECG.

N'arrêtez pas le traitement sans consulter votre médecin au préalable.

### ***Patients présentant des risques particuliers***

Les patients atteints de maladie du foie ou les personnes dites « métaboliseurs lents » prennent généralement des doses plus faibles.

Votre médecin pourra demander des prises de sang pour déterminer la concentration d'amitriptyline dans votre sang (voir également la rubrique 2).

### **Comment et quand prendre X**

Ce médicament peut être pris avec ou sans aliments.

<[Saroten et noms associés, comprimés pelliculés de 50 mg]

X sont des comprimés divisibles avec trois barres de cassure. La barre de cassure facilite la division du comprimé retard en 4 doses égales. Les parties non nécessaires au moment de la division peuvent être conservées dans le réservoir de la boîte de comprimés (sous la glissière de la fermeture), jusqu'à l'administration suivante.

Avalez les comprimés avec un verre d'eau. Ne les mâchez pas.

### **Durée du traitement**

Ne modifiez pas la dose du médicament et n'arrêtez pas de prendre le médicament sans consulter votre médecin au préalable.

### ***Dépression***

Comme avec d'autres médicaments pour le traitement de la dépression, il peut falloir quelques semaines avant que vous ne ressentiez une amélioration.

Dans le traitement de la dépression, la durée du traitement est déterminée au cas par cas, et dure généralement au moins 6 mois. La durée du traitement est décidée par votre médecin.

Continuez à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le recommande.

La maladie sous-jacente peut persister pendant longtemps. Si vous arrêtez votre traitement trop tôt, vos symptômes pourraient réapparaître.

### ***Douleurs neuropathiques, prévention des céphalées de tension et traitement de fond de la migraine***

Il peut falloir quelques semaines avant que vous ne ressentiez un soulagement de la douleur.

Adressez-vous à votre médecin au sujet de la durée du traitement et continuez à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le recommande.

### ***Énurésie nocturne***

Votre médecin évaluera si le traitement doit être poursuivi au bout de 3 mois.

### **Si vous avez pris plus de X que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital le plus proche, et ce, même en l'absence de signes de désagréments ou d'intoxication. Prenez avec vous la boîte de ce médicament si vous allez chez un médecin ou à l'hôpital.

Les symptômes de surdosage sont notamment :

- pupilles dilatées
- battements du cœur rapides ou irréguliers
- difficultés à uriner
- sécheresse de la bouche et la langue
- occlusion intestinale
- crises convulsives
- fièvre
- agitation
- confusion
- hallucinations
- mouvements incontrôlés
- chute de la tension, pouls faible, pâleur
- difficultés à respirer
- coloration bleue de la peau
- ralentissement du rythme cardiaque
- somnolence
- perte de conscience
- coma
- divers symptômes cardiaques, tels que : bloc cardiaque, insuffisance cardiaque, hypotension, choc cardiogénique, acidose métabolique, hypokaliémie.

#### **Si vous oubliez de prendre X**

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre X**

Votre médecin décidera quand et comment arrêter votre traitement afin d'éviter des symptômes désagréables qui pourraient survenir si vous arrêtez le médicament brusquement (par ex. maux de tête, sensation générale de malaise, insomnie et irritabilité).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous développez l'un quelconque des effets indésirables suivants, vous devez consulter votre médecin immédiatement :

- Crises intermittentes de vision floue, vision en arc-en-ciel et douleur oculaire. Vous devez immédiatement consulter un ophtalmologiste avant de pouvoir poursuivre le traitement par ce médicament. Ces symptômes peuvent être le signe d'un glaucome aigu. Effet secondaire très rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000.
- Problème cardiaque appelé « allongement de l'intervalle QT » (que l'on voit à l'électrocardiogramme, ECG). Effet secondaire fréquent, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10.
- Constipation, estomac distendu, fièvre et vomissement. Ces symptômes peuvent être dus à une paralysie de certaines parties des intestins. Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.

- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse).
- Votre foie peut être atteint. Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.
- Hématome, saignement, pâleur ou mal de gorge persistant et fièvre.  
Ces symptômes peuvent être les premiers signes indiquant que votre sang ou votre moelle épinière est atteint.
- Les effets sur le sang peuvent être une diminution du nombre de globules rouges (qui transportent l'oxygène dans l'organisme), des globules blancs (qui luttent contre les infections) et des plaquettes (qui permettent la coagulation du sang). Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.
- Pensées ou comportements suicidaires. Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.

Les effets indésirables indiqués ci-dessous ont été signalés, aux fréquences indiquées :

Très fréquent : pouvant toucher plus d'1 personne sur 10

- somnolence/envie de dormir
- tremblements des mains ou d'autres parties du corps
- étourdissements
- maux de tête
- battements cardiaques irréguliers, intenses ou rapides
- étourdissements lors du passage à la position debout en raison d'une tension basse (hypotension orthostatique)
- sécheresse buccale
- constipation
- nausée
- transpiration excessive
- prise de poids
- articulation lente ou troubles de l'élocution
- agression
- nez bouché.

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- confusion
- troubles sexuels (diminution de la libido, troubles de l'érection)
- troubles de l'attention
- altérations du goût
- engourdissement ou fourmillement dans les bras ou les jambes
- troubles de la coordination
- pupilles dilatées
- bloc cardiaque
- fatigue
- faible taux de sodium dans le sang
- agitation
- troubles urinaires
- sensation de soif.

Peu fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- euphorie, anxiété, troubles du sommeil, cauchemars
- convulsions
- acouphènes
- tension élevée
- diarrhée, vomissements
- éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage et de la langue

- difficultés à uriner
- augmentation de la production de lait ou production de lait en l'absence d'allaitement
- augmentation de la pression dans l'œil
- collapsus cardiovasculaire
- aggravation de l'insuffisance hépatique
- altération de la fonction hépatique (par ex., maladie hépatique cholestatique).

Rare : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- perte d'appétit
- délire (en particulier, chez les patients âgés), hallucinations (chez les patients schizophrènes),
- anomalies du rythme cardiaque ou du type de battements cardiaques
- gonflement des glandes salivaires
- chute de cheveux
- sensibilité accrue à la lumière du soleil
- augmentation du volume des seins chez les hommes
- fièvre
- perte de poids
- résultats anormaux des tests de la fonction du foie

Très rare : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- maladie du muscle cardiaque
- sensation d'agitation et besoin impérieux d'être toujours en mouvement
- trouble des nerfs périphériques
- augmentation aigue de la pression dans l'œil
- formes particulières du rythme cardiaque anormal (que l'on appelle les torsades de pointe)
- inflammation allergique des alvéoles pulmonaires et des tissus pulmonaires.

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- absence de la sensation d'appétit
- augmentation ou diminution des taux de glycémie
- paranoïa
- troubles des mouvements (mouvements involontaires ou diminution des mouvements)
- inflammation allergique du muscle cardiaque
- hépatite
- bouffées de chaleur.

Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicament.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver X**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

[À compléter en fonction du pays]

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient X**

La substance active est l'amitriptyline.

[À compléter en fonction du pays]

### **Comment se présente X et contenu de l'emballage extérieur**

[À compléter en fonction du pays]

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA} {mois/AAAA}>.**

[À compléter en fonction du pays]

## Notice : Information du patient

### Saroten et noms associés 2 ml, 50 mg, solution injectable Chlorhydrate d'amitriptyline

**Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que X et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Saroten solution injectable
3. Comment X vous sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver X
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que X et dans quels cas est-il utilisé

X appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs tricycliques.

Ce médicament est utilisé pour soigner à l'hôpital la dépression chez l'adulte (épisodes dépressifs majeurs).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir X

##### **Vous ne devez pas recevoir X :**

- si vous êtes allergique à l'amitriptyline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez récemment eu une attaque cardiaque (infarctus du myocarde)
- si vous avez des problèmes cardiaques tels que des troubles du rythme que l'on détecte à l'électrocardiogramme (ECG), un bloc cardiaque, ou une insuffisance coronarienne
- si vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- si vous avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours
- si vous avez pris du moclobémide la veille
- si vous êtes atteint(e) d'une pathologie hépatique sévère

Si vous êtes traité(e) par X, vous devez arrêter de prendre ce médicament et attendre 14 jours avant de commencer un traitement par IMAO.

#### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant que X vous soit administré.

Des troubles du rythme cardiaque et une hypotension peuvent survenir si vous prenez une dose élevée d'amitriptyline. Cela pourrait également se produire aux doses habituelles si vous avez une maladie cardiaque préexistante.

#### Allongement de l'intervalle QT

Un problème cardiaque, appelé « allongement de l'intervalle QT » (que l'on voit à l'électrocardiogramme, ECG) et des troubles du rythme cardiaque (battements rapides ou irréguliers du cœur) ont été signalés avec X. Informez votre médecin si :

- vous avez un rythme cardiaque lent,
- vous avez ou avez eu un problème cardiaque dans lequel le cœur ne pompe pas suffisamment de sang vers l'organisme (insuffisance cardiaque),
- vous prenez tout autre médicament qui pourrait provoquer des problèmes cardiaques, ou
- vous avez un problème entraînant un taux faible de potassium ou de magnésium dans le sang, ou un taux élevé de potassium dans le sang,
- une intervention chirurgicale est prévue, car il pourrait être nécessaire d'arrêter le traitement par amitriptyline avant de vous donner des anesthésiques. En cas de chirurgie d'urgence, l'anesthésiste doit être informé du traitement par amitriptyline,
- vous avez une glande thyroïde suractive ou vous recevez des médicaments pour des troubles de la thyroïde.

#### Pensées suicidaires et aggravation de la dépression

Si vous êtes déprimé(e), il se peut que vous ayez des pensées d'automutilation ou suicidaires. Cela peut être augmenté à la première prise d'antidépresseurs, car ces médicaments prennent du temps avant d'agir, généralement environ deux semaines, mais parfois plus longtemps.

Vous serez plus susceptible d'avoir ce type de pensées, si :

- Vous avez déjà eu des pensées suicidaires ou d'automutilation.
- Vous êtes un jeune adulte. Les informations issues des essais cliniques ont montré un risque accru de comportement suicidaire chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) atteints d'affections psychiatriques et traités par antidépresseur.

Si vous avez à tout moment des pensées suicidaires ou d'automutilation, contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement.

Vous pourriez trouver utile de dire à l'un de vos proches ou de vos amis que vous êtes déprimé(e) et de lui demander de lire cette notice. Vous pourriez lui demander s'il trouve que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il observe des changements de votre comportement.

#### Épisodes maniaques

Certains patients atteints de troubles maniaco-dépressifs peuvent entrer dans une phase maniaque. Celle-ci se caractérise par des idées abondantes et très changeantes, une gaieté exagérée et une activité physique excessive. Dans de tels cas, il est important de contacter votre médecin qui changera probablement votre traitement.

Indiquez à votre médecin si vous avez, ou avez eu par le passé, des problèmes médicaux, en particulier :

- glaucome à angle fermé (perte de la vue due à une pression anormalement élevée dans l'œil)
- épilepsie, antécédents de convulsions ou de crises convulsives
- difficultés à la miction
- augmentation du volume de la prostate
- maladie de la thyroïde
- trouble bipolaire
- schizophrénie
- maladie hépatique sévère
- maladie cardiaque sévère
- sténose du pylore (rétrécissement de la partie terminale de l'estomac) et iléus paralytique (occlusion intestinale)
- diabète car vous pourriez avoir besoin d'ajuster la posologie de votre médicament antidiabétique

Si vous utilisez des antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), votre médecin pourra envisager de modifier la dose de votre médicament (voir également la rubrique 2 Autres médicaments et X, et la rubrique 3).

Les personnes âgées sont plus susceptibles de développer certains effets indésirables, comme des vertiges en se levant à cause d'une tension artérielle basse (voir également la rubrique 4 Effets indésirables éventuels).

### **Enfants et adolescents**

Ne pas administrer ce médicament aux enfants et adolescents de moins de 18 ans pour ces pathologies, car sa sécurité et son efficacité à long terme n'ont pas été établies pour cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et Saroten solution injectable**

Certains médicaments peuvent altérer l'action d'autres médicaments et cela peut parfois entraîner des effets indésirables graves.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, tel que :

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), par ex. phénelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide ou tranylcypromine (pour la dépression), ou sélégiline (pour la maladie de Parkinson). Ces médicaments ne doivent pas être pris en même temps que Saroten Retard (voir rubrique 2 Ne prenez pas X),
- adrénaline, éphédrine, isoprénaline, noradrénaline, phényléphrine et phénylpropanolamine (ceux-ci peuvent être présents dans des médicaments contre la toux ou le rhume, et dans certains anesthésiques),
- des médicaments contre l'hypertension, par exemple des inhibiteurs des canaux calciques (par ex. diltiazem et vérapamil), guanéthidine, bétanidine, clonidine, réserpine et méthyldopa,
- anticholinergiques comme certains médicaments pour traiter la maladie de Parkinson et des troubles gastro-intestinaux (par ex. atropine, hyoscyamine),
- thioridazine (pour la schizophrénie),
- tramadol (analgésique),
- médicaments contre les infections fongiques (par ex. fluconazole, terbinafine, kétoconazole et itraconazole),
- sédatifs (par ex. barbituriques),
- antidépresseurs (par ex. ISRS (fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine et bupropion),
- médicaments pour certaines maladies cardiaques (par ex. bêta-bloquants et antiarythmiques),
- cimétidine (contre les ulcères d'estomac),
- méthylphénidate (pour le TDAH),
- ritonavir (pour le VIH),
- contraceptifs oraux,
- rifampicine (pour les infections),
- phénytoïne et carbamazépine (pour l'épilepsie),
- millepertuis (*hypericum perforatum*), plante utilisée pour soigner la dépression
- médicaments pour la thyroïde.

Vous devez également informer votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris un médicament pouvant affecter le rythme cardiaque, par ex. :

- les médicaments pour soigner les rythmes cardiaques irréguliers (par ex. quinidine et sotalol)
- astémizole et terféndine (pour les allergies et le rhume des foies)
- médicaments utilisés pour certaines maladies mentales (par ex. pimozide et sertindole)
- cisapride (pour certains types d'indigestion)
- halofantrine (contre le paludisme)
- méthadone (pour soulager la douleur et la désintoxication)
- diurétiques (par ex. furosémide)

Si vous devez subir une opération et une anesthésie locale ou générale, vous devez informer votre médecin que vous prenez ce médicament.

De même, vous devez informer votre dentiste que vous prenez ce médicament si vous devez recevoir une anesthésie locale.

### **X avec l'alcool**

Il n'est pas conseillé de boire de l'alcool pendant le traitement par X car cela pourrait augmenter l'effet sédatif.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

L'amitriptyline n'est pas recommandée pendant la grossesse, sauf si votre médecin considère qu'il s'agit d'une nécessité incontestable et uniquement après un examen rigoureux du rapport bénéfice/risque. Si vous avez pris ce médicament au cours de la dernière partie de la grossesse, le nouveau-né peut présenter des symptômes de sevrage tels qu'irritabilité, augmentation de la tension musculaire, tremblements, respiration irrégulière, mauvaise prise alimentaire, pleurs intenses, rétention urinaire et constipation.

Votre médecin vous informera si vous pouvez commencer/continuer/devez arrêter l'allaitement ou devez arrêter de prendre ce médicament, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et le bénéfice du traitement pour vous.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut entraîner somnolence et étourdissement, en particulier au début du traitement. Si vous êtes sujet(te) à ces symptômes, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

### **X contient du sodium**

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

## **3. Comment Saroten solution injectable vous sera-t-il administré**

Votre médecin vous administrera Saroten solution injectable.

X peut être ajouté à une perfusion ou injecté dans un grand muscle. La solution injectable préparée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % doit être utilisée immédiatement.

Les injections mal administrées (voies sous-cutanée, para-veineuse ou intra-artérielle) doivent être évitées en raison du risque de lésions tissulaires considérables.

La dose et la durée du traitement seront déterminées par votre médecin en fonction de la gravité de votre maladie et de votre réponse clinique. La solution injectable doit être principalement utilisée pour le traitement de la phase aiguë. Après 1 à 2 semaines, les formulations orales doivent être utilisées pour la poursuite du traitement. La durée générale du traitement sera décidée par le médecin traitant au cas par cas.

Après réduction des symptômes dépressifs, le traitement par amitriptyline doit être poursuivi pendant une durée maximale de 6 mois.

Parlez à votre médecin si vous avez l'impression que l'effet de X est trop fort ou trop faible.

Si l'effet est insuffisant, la dose doit être la plus faible possible. Si cela est nécessaire, la plage de dose disponible peut être exploitée.

Au début du traitement, la dose doit être progressivement augmentée ; lorsque le traitement est arrêté, elle doit être progressivement réduite.

La dose recommandée est la suivante :

Saroten solution injectable est utilisé chez des patients hospitalisés, en particulier pour le traitement initial des troubles dépressifs. En général, X est ajouté à une solution pour perfusion. La dose

quotidienne varie en général de 1 à 3 ampoules de 2 ml (soit 50 à 150 mg de chlorhydrate d'amitriptyline/jour). Si une augmentation de la dose est nécessaire, elle doit être réalisée par étapes en 3 à 7 jours. Après environ 1 à 2 semaines, une réduction par étapes avec une modification pour passer aux formulations orales pour la poursuite du traitement peut être initiée.

Sauf indication contraire de l'ordonnance, les patients adultes recevront 1 ampoule de Saroten de 2 ml (50 mg de chlorhydrate d'amitriptyline) dans une solution de 250 à 500 ml 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.

X peut également être injecté dans un grand muscle (injection i.m.). Sauf indication contraire de l'ordonnance, les adultes recevront une demi-ampoule à 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 au plus 25 mg de chlorhydrate d'amitriptyline.

#### *Personnes âgées (au-delà de 65 ans) et patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire*

Les patients âgés 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 et votre médecin pourra choisir de vous surveiller plus étroitement.

#### *Patients présentant des risques particuliers*

Une réduction de la dose est recommandée chez les patients affaiblis, 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.

Les patients dits « métaboliseurs lents » reçoivent généralement des doses plus faibles.

Votre médecin pourra demander des prises de sang pour déterminer la concentration de ce médicament dans votre sang (voir également la rubrique 2).

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

X ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents.

#### **Si vous avez reçu plus de X que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin et ce, même en l'absence de signes de désagréments ou d'intoxication.

Les symptômes de surdosage sont notamment :

- pupilles dilatées
- battements du cœur rapides ou irréguliers
- difficultés à uriner
- sécheresse de la bouche et la langue
- occlusion intestinale
- crises convulsives
- fièvre
- agitation
- confusion
- hallucinations
- mouvements incontrôlés
- chute de la tension, pouls faible, pâleur
- difficultés à respirer
- coloration bleue de la peau
- ralentissement du rythme cardiaque
- somnolence
- perte de conscience
- coma

- divers symptômes cardiaques, tels que : bloc cardiaque, insuffisance cardiaque, hypotension, choc cardiogénique, acidose métabolique, hypokaliémie

### **Si vous manquez une dose de X**

Programmez un nouveau rendez-vous pour une injection avec votre médecin.

### **Arrêt du traitement par Saroten solution injectable**

Votre médecin décidera quand et comment arrêter votre traitement afin d'éviter des symptômes désagréables qui pourraient survenir si vous arrêtez le médicament brusquement (par ex. maux de tête, sensation générale de malaise, insomnie et irritabilité).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous développez l'un quelconque des effets indésirables suivants, vous devez consulter votre médecin immédiatement :

- Crises intermittentes de vision floue, vision en arc-en-ciel et douleur oculaire. Vous devez immédiatement consulter un ophtalmologiste avant de pouvoir poursuivre le traitement par ce médicament. Ces symptômes peuvent être le signe d'un glaucome aigu. Effet secondaire très rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000.
- Problème cardiaque appelé « allongement de l'intervalle QT » (que l'on voit à l'électrocardiogramme, ECG). Effet secondaire fréquent, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- Constipation, estomac distendu, fièvre et vomissement. Ces symptômes peuvent être dus à une paralysie de certaines parties des intestins. Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse). Votre foie peut être atteint. Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.
- Hématome, saignement, pâleur ou mal de gorge persistent et fièvre. Ces symptômes peuvent être les premiers signes indiquant que votre sang ou moelle osseuse est atteint. Les effets sur le sang peuvent être une diminution du nombre de globules rouges (qui transportent l'oxygène dans l'organisme), des globules blancs (qui luttent contre les infections) et des plaquettes (qui permettent la coagulation du sang). Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.
- Pensées ou comportements suicidaires. Effet secondaire rare, qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.

Les effets indésirables indiqués ci-dessous ont été signalés, aux fréquences indiquées :

*Très fréquent : pouvant toucher plus d'1 personne sur 10*

- somnolence/envie de dormir
- tremblements des mains ou d'autres parties du corps
- étourdissements
- maux de tête
- battements cardiaques irréguliers, intenses ou rapides
- étourdissements lors du passage à la position debout en raison d'une tension basse (hypotension orthostatique)

- sécheresse buccale
- constipation
- nausée
- transpiration excessive
- prise de poids
- troubles de l'élocution ou élocution lente
- agression
- nez bouché

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- confusion
- troubles sexuels (diminution de la libido, troubles de l'érection)
- troubles de l'attention
- altérations du goût
- engourdissement ou fourmillement dans les bras ou les jambes
- troubles de la coordination pupilles dilatées
- bloc cardiaque
- fatigue
- faible taux de sodium dans le sang
- agitation
- troubles urinaires
- sensation de soif

Peu fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- euphorie, anxiété, troubles du sommeil, cauchemars
- convulsions
- acouphènes
- tension artérielle élevée
- diarrhée, vomissements
- éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage et de la langue
- difficultés à uriner
- augmentation de la production de lait ou production de lait en l'absence d'allaitement
- augmentation de la pression dans l'œil
- collapsus cardiovasculaire
- aggravation de l'insuffisance cardiaque
- altération de la fonction hépatique (par ex., maladie hépatique cholestatique).

Rare : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- perte d'appétit
- délire (en particulier, chez les patients âgés), hallucinations (chez les patients schizophrènes)
- anomalies du rythme cardiaque ou du type de battements cardiaques
- gonflement des glandes salivaires
- chute de cheveux
- sensibilité accrue à la lumière du soleil
- augmentation du volume des seins chez les hommes fièvre
- perte de poids
- résultats anormaux des tests de la fonction du foie
- 

Très rare : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- maladie du muscle cardiaque
- sensation d'agitation et besoin impérieux d'être toujours en mouvement
- trouble des nerfs périphériques
- augmentation aiguë de la pression dans l'œil
- formes particulières du rythme cardiaque anormal (que l'on appelle les torsades de pointe)
- inflammation allergique des alvéoles pulmonaires et des tissus pulmonaires.

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- absence de la sensation d'appétit
- augmentation ou diminution des taux de glycémie
- paranoïa
- troubles des mouvements (mouvements involontaires ou diminution des mouvements)
- inflammation allergique du muscle cardiaque
- hépatite
- bouffées de chaleur
- réactions au site d'injection.

Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicament.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Saroten solution injectable**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage en carton et l'ampoule. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

[À compléter en fonction du pays]

#### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

##### **Ce que contient X**

La substance active est le chlorhydrate d'amitriptyline.

[À compléter en fonction du pays]

##### **Comment se présente X et contenu de l'emballage extérieur**

[À compléter en fonction du pays]

##### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA} {mois/AAAA}>.**

[À compléter en fonction du pays]