

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LAROXYL 50 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'amitriptyline	56,600 mg
Quantité correspondante en amitriptyline	50,000 mg
Pour un comprimé pelliculé.	

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Utiliser le dosage adapté de comprimés ou la forme solution en fonction de la dose journalière prescrite.

DEPRESSION

Posologie

La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour.

La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.

En psychiatrie infantile, la dose quotidienne efficace est inférieure ou égale à 1 mg/kg de poids corporel.

Mode d'administration

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

La prise la plus importante peut être donnée le soir pour faciliter le sommeil.

Durée de traitement

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

DOULEURS NEUROPATHIQUES PERIPHERIQUES DE L'ADULTE

Le traitement doit débiter à faibles doses: 12,5 mg à 25 mg par jour pendant une semaine. La dose est ensuite progressivement augmentée par paliers de 12,5 mg à 25 mg toutes les semaines selon la tolérance.

La posologie est individuelle, elle varie de 50 à 150 mg par jour et doit tenir compte des traitements analgésiques associés.

Populations à risque

Sujet âgé:

Le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée (voir rubrique 5.2). L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique: les effets indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusions).

Insuffisants hépatiques et rénaux:

Il convient de diminuer la posologie (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE prescrit dans les cas suivants:

- Hypersensibilité à l'amitriptyline.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- Association aux IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) et au sultopride (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique

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 autres troubles psychiatriques dans lesquels LAROXYL est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant

d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

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.

De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.

La prise concomitante d'amitriptyline avec de l'alcool, de la clonidine, de la guanfacine, un IMAO-A sélectifs (moclobemide, toloxatone), du linézolide, ou un sympathomimétique alpha et bêta (voie parentérale) est déconseillée (voir rubrique 4.5).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.

En cas de virage maniaque franc, le traitement par l'amitriptyline sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.

Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence:

- chez le sujet âgé présentant:
 - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation;
 - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique);
 - une éventuelle hypertrophie prostatique;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits;
- chez les patients présentant des neuropathies avec troubles neurovégétatifs sévères, en raison de l'augmentation du risque d'hypotension orthostatique;

- dans les insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage (voir rubrique 5.2).

Ce médicament contient 0,42 mg de sodium par comprimé: en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

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

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H₁ sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc....

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H₁ atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, le bupropion, le tramadol.

Syndrome sérotoninergique:

Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre:

- psychiques (agitation, confusion, hypomanie,),
- végétatifs (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma),
- moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- digestifs (diarrhée).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Associations contre-indiquées

+ IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur sérotoninergique, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur sérotoninergique et le début du traitement par l'IMAO.

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Clonidine, guanfacine

Décrit pour désipramine et imipramine.

Inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine ou de la guanfacine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).

+ IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

+ Linérolide

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueur, confusion voire coma.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite.

Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

+ Sympathomimétiques alpha et bêta: adrénaline, noradrénaline, dopamine pour action systémique par voie parentérale.

Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Adrénaline (voie bucco dentaire ou sous cutanée)

Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque.

Limiter l'apport, par exemple: moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine: (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline).

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables.

En cas d'association, surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.

+ Sympathomimétiques alpha et bêta: adrénaline pour action hémostatique locale par injections sous-cutanée et gingivale.

Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline dans la fibre sympathique).

Limiter l'apport, par exemple, moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en une heure chez l'adulte.

+ Thioridazine

Risque d'augmentation des effets indésirables de l'amitriptyline, par diminution de son métabolisme hépatique par la thioridazine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'amitriptyline pendant le traitement par thioridazine.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effets additifs).

+ Baclofène

Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Guanéthidine

Diminution de l'effet antihypertenseur de la guanéthidine (inhibition de son entrée dans la fibre sympathique, site d'action).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure, à ce jour, un risque malformatif particulier pour l'imipramine ou l'amitriptyline. Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'antidépresseurs imipraminiques ont été décrits des signes d'imprégnation atropinique: hyperexcitabilité, distension abdominale, ileus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques..., et des cas de détresse respiratoire.

En conséquence:

- la grossesse est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antidépresseur, administré, si possible, en monothérapie,
- le risque tératogène, s'il existe, semble faible,
- si possible, il est souhaitable de diminuer les posologies en fin de grossesse en raison des effets atropiniques de ces antidépresseurs,

- il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

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

Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

4.8. Effets indésirables

Ils découlent pour la plupart des propriétés pharmacologiques des antidépresseurs imipraminiques.

Liés aux effets périphériques de la molécule:

Ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie.

- Effet anticholinergique (par ordre de fréquence décroissante): sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire;
- Effet adrénolytique: hypotension orthostatique, impuissance.

Liés aux effets centraux:

- fréquemment observée: somnolence ou sédation (effet antihistaminique), plus marquée en début de traitement;
- beaucoup plus rares: tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique (en association).

Liés à la nature même de la maladie dépressive:

- levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques;
- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par LAROXYL ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner:

- prise de poids,
- troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées),

- troubles endocriniens: hypertrophie mammaire, galactorrhée,
- bouffées de chaleur,
- réactions cutanées allergiques,
- dysarthrie,
- hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles,
- troubles hématologiques: hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie,
- syncope.

Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on observe des manifestations cardiovasculaires sévères (essentiellement troubles de la conduction conditionnant la gravité de l'intoxication), ainsi qu'un renforcement des symptômes anticholinergiques, éventuellement un état confusionnel ou un coma (parfois retardé). Il y a lieu, dans ce cas, de faire hospitaliser immédiatement le malade dans un service spécialisé et de faire évacuer le produit ingéré.

La prise en charge doit comporter un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales notamment cardiaques et respiratoires pendant au moins cinq jours.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDEPRESSEUR / INHIBITEUR NON SELECTIF DE LA RECAPTURE DE LA MONOAMINE,

Code ATC: **N06AA09**.

Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée.

L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule. Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables.

Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques tels que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces.

L'amitriptyline a prouvé son efficacité dans le traitement de formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs au cours d'études cliniques comparatives, randomisées et conduites en double aveugle.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité de l'amitriptyline est variable d'un sujet à l'autre (de 25 à 50% environ). En raison d'un effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité de l'amitriptyline est réduite après administration par voie orale d'environ 50 % par rapport à l'administration parentérale.

Distribution

Le volume de distribution est élevé et varie de 7 à 22 l/kg. La clairance plasmatique de l'amitriptyline, calculée après administration intraveineuse, est de 0.75 l/min.

L'amitriptyline passe la barrière hémato-encéphalique et vraisemblablement dans le lait maternel.

Liaison aux protéines plasmatiques:

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 90%.

Demi-vie d'élimination:

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'amitriptyline varie d'un sujet à l'autre: elle est comprise entre 22 et 40 heures.

Métabolisme

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques: captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense, ce qui explique:

- la forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min)
- la quasi-absence de composés actifs retrouvés au niveau urinaire.

Le métabolite principal (pour 40%) de l'amitriptyline est la nortriptyline, composé actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère. L'hydroxylation de ces deux molécules donne naissance à d'autres métabolites actifs.

Leur inactivation se fait par glucuro-ou sulfoconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Élimination

80% des conjugués hydrosolubles sont excrétés dans l'urine et 20% dans les fèces. Moins de 1% de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée.

Relation concentration-activité

La fourchette thérapeutique communément retenue se situe entre 120 et 250 ng/ml pour la somme amitriptyline/nortriptyline. En pratique courante, le dosage plasmatique n'est pas nécessaire pour assurer le suivi thérapeutique. Toutefois, on distingue 2 groupes de malades pour lesquels le monitoring des concentrations plasmatiques peut être souhaitable:

- les patients à risque: sujet âgé, pathologie cardiaque, hépatique, rénale, enfant... (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi),
- les patients résistant au traitement ou chez lesquels les effets indésirables sont marqués ou encore polymédiqués (voir rubrique 4.5).

Populations à risque

- sujet âgé: le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.
- insuffisants hépatiques et rénaux: il convient de diminuer la posologie de l'amitriptyline.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ou 250 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEOFARMA S.r.l.

Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIE

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

- 3400930573198 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 3400955333913 : 250 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

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

17/04/1991

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

28/02/2011

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.