MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

PrELAVILMD

Chlorhydrate d'amitriptyline en comprimés

Comprimés à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 75 mg, voie orale

USP

Antidépresseur

AA PHARMA INC.

1165, Creditstone Road, unité 1

Vaughan (Ontario)

L4K 4N7

www.aapharma.ca/fr

Date d'homologation initiale :
28 avril 1975

Date de Révision :
09 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268308

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 4

1 INDICATIONS..... 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et modification posologique 7

4.4 Administration 8

4.5 Dose oubliée 8

5 SURDOSAGE 9

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... 11

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 12

7.1 Populations particulières 19

7.1.1 Femmes enceintes 19

7.1.2 Allaitement..... 19

7.1.3 Enfants 20

7.1.4 Personnes âgées 20

8 EFFETS INDÉSIRABLES 20
8.1 Aperçu des effets indésirables 20
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 20
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 20
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 20
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit 21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 22
9.1 Interactions médicamenteuses graves 22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 23
9.3 Interactions médicament-comportement 23
9.4 Interactions médicament-médicament 23
9.5 Interactions médicament-aliment 32
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale 32
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 32
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 33
10.1 Mode d'action 33
10.2 Pharmacodynamie 33
10.3 Pharmacocinétique 33
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 34
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 35
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 35
14 ESSAIS CLINIQUES 35
15 MICROBIOLOGIE 35
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 35
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS 37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ELAVIL^{MD} (chlorhydrate d'amitriptyline) est indiqué dans :

- La prise en charge médicamenteuse de la maladie dépressive;
- Le traitement de la maladie dépressive de nature psychotique ou endogène, et chez certains patients atteints d'une dépression névrotique. La dépression endogène est plus susceptible d'être soulagée que d'autres états dépressifs. En raison de son action sédative, ELAVIL est aussi utile pour le soulagement de la composante anxieuse de la dépression.

Comme les autres antidépresseurs tricycliques, ELAVIL^{MD} peut précipiter des épisodes hypomaniaques chez les patients atteints de dépression bipolaire. Ces médicaments ne sont pas indiqués dans les états dépressifs légers et les réactions dépressives.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise indiquent que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique et 7.1.4 Personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

ELAVIL (chlorhydrate d'amitriptyline) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients hypersensibles au chlorhydrate d'amitriptyline ou à l'un des ingrédients de la préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT. La possibilité d'une sensibilité croisée à d'autres composés de la dibenzazépine.
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive aiguë ou qui ont récemment subi un infarctus du myocarde.
- Patients atteints d'insuffisance hépatique grave.
- En association avec le cisapride (qui n'est plus commercialisé au Canada) en raison du risque accru d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie.
- En concomitance avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) en raison du risque de sérotoninergique (caractérisé par un ensemble de symptômes pouvant inclure l'agitation, la confusion, les tremblements, la myoclonie et l'hyperthermie). Des crises hyperpyrétiques, des convulsions graves et des décès sont survenus chez des patients

traités par des antidépresseurs tricycliques administrés avec des IMAO simultanément. Il faut arrêter le traitement par un IMAO au moins 14 jours avant d'instaurer l'amitriptyline. De même, il faut arrêter le traitement par l'amitriptyline au moins 14 jours avant d'instaurer un IMAO. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Une extrême prudence est recommandée lorsqu'ELAVIL est administré dans les situations suivantes :**
  - Des cas d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmie cardiaque et d'hypotension grave ont été signalés. Quelques cas de décès imprévus sont survenus chez des patients atteints de troubles cardiovasculaires. Des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux ont été associés à la prise de médicaments de cette classe. Une extrême prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires (p. ex. bradycardie importante, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive ou non compensée), d'anomalies de la conduction, ou chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, comme l'utilisation concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 5 SURDOSAGE; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire; 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit; 9.4 Interactions médicament-médicament.
  - Le démasquage du syndrome de Brugada a été rapporté avec des antidépresseurs tricycliques. ELAVIL doit être évité chez les patients atteints du syndrome de Brugada ou chez ceux qui sont soupçonnés d'être atteints du syndrome de Brugada (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire; 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).
  - Chez les patients ayant des antécédents de rétention urinaire ou d'hypertrophie de la prostate, ou chez ceux ayant une pression intraoculaire accrue ou un glaucome à angle fermé, en raison des propriétés anticholinergiques d'ELAVIL. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie.
  - Chez les patients atteints d'une maladie thyroïdienne ou chez ceux qui prennent des médicaments pour la thyroïde, en raison du risque de toxicité cardiovasculaire, y compris des arythmies. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme.
  - Chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques, car il a été montré qu'ELAVIL réduit le seuil épileptogène. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie.
- **Aggravation clinique et risque de suicide :** Risque accru d'automutilation, de faire du mal à autrui, de pensées et de comportements suicidaires avec la prise d'antidépresseurs. Surveiller de près tous les patients traités par des antidépresseurs pour déceler une

aggravation clinique et l'émergence de pensées et de comportements suicidaires ou de type « agitation » (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie doit être faible initialement, puis augmentée graduellement selon la tolérance et la réponse clinique.

Troubles cardiaques

Avant l'instauration d'un traitement par ELAVIL :

- Une évaluation cardiaque, notamment une mesure de la tension artérielle et des examens électrocardiographiques, doit être réalisée, en particulier chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires.
- Les déséquilibres électrolytiques, comme l'hypokaliémie, doivent être traités.

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire.

La fonction cardiaque et l'ECG doivent également être surveillés périodiquement pendant le traitement par ELAVIL, y compris après une augmentation de dose ou après le début du traitement avec un médicament potentiellement en interaction, en particulier chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interactions médicamenteuses

Envisager le risque d'interactions avec des médicaments comme les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les médicaments pour la thyroïde, les médicaments qui allongent l'intervalle QT et les inhibiteurs et inducteurs du CYP450, avant et pendant le traitement par ELAVIL (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Surveiller pour déceler l'agitation et les tendances suicidaires

Une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risque de comportement suicidaire est recommandée chez les patients de tout âge, en particulier lors de l'instauration du traitement ou lors de toute modification de la dose ou du schéma posologique. Cette surveillance inclut les changements comportementaux et émotifs de type « agitation ». Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie, Aggravation clinique et risque de suicide.

Arrêt du traitement

Lors de l'arrêt d'ELAVIL, la dose doit être réduite progressivement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et Tolérance ; 8.5 Effets indésirables signalés après la

commercialisation du produit).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes non hospitalisés

La posologie initiale recommandée pour les patients non hospitalisés est de 25 mg 3 fois par jour. Selon la tolérance et la réponse au traitement, elle peut être augmentée graduellement à un total de 150 mg par jour. Il est préférable de procéder aux augmentations des doses de l'après-midi et/ou du coucher. Habituellement, l'effet sédatif apparaît rapidement. L'activité antidépressive peut apparaître en 3 ou 4 jours, ou il peut falloir jusqu'à 30 jours pour qu'elle soit adéquate.

Patients hospitalisés

Les patients gravement malades ou hospitalisés peuvent requérir 100 mg par jour initialement. Cette dose peut être augmentée graduellement à 200 mg par jour si nécessaire. Un faible nombre de patients hospitalisés peuvent avoir besoin d'une dose qui atteint 300 mg par jour.

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

Patients âgés

Lorsqu'on envisage l'administration d'amitriptyline à des patients âgés, il faut évaluer les risques par rapport aux besoins cliniques. Voir 7.1.4 Personnes âgées. En général, des posologies inférieures sont recommandées pour ces patients. Chez les patients qui ne tolèrent pas des doses plus élevées, une dose de 50 mg par jour peut être satisfaisante. La dose peut être administrée de manière fractionnée ou en tant que dose unique, de préférence le soir ou au coucher.

Posologie d'entretien

Lorsqu'une amélioration satisfaisante a été obtenue, il faut réduire la posologie jusqu'à la dose minimale qui maintiendra le soulagement des symptômes. La posologie d'entretien habituelle est de 50 à 100 mg/jour en doses fractionnées; cependant, chez les patients à qui cette posologie convient, la dose quotidienne totale peut être administrée en tant que dose unique, de préférence au coucher. Il convient de poursuivre le traitement d'entretien pendant toute la phase active de la dépression et pendant la durée prévue de l'épisode dépressif, afin de réduire la possibilité de rechute.

Concentrations plasmatiques

Étant donné la variation importante de l'absorption et de la distribution des antidépresseurs tricycliques dans les liquides corporels, il est difficile d'établir une corrélation directe entre les taux plasmatiques et l'effet thérapeutique. Cependant, la détermination des taux plasmatiques peut être utile pour identifier les patients qui semblent avoir des effets toxiques et qui peuvent présenter des taux excessifs, ou encore ceux chez qui on soupçonne l'absence d'absorption ou une non-observance du traitement. En raison de l'augmentation du temps de

transit intestinal et de la diminution de la biotransformation par le foie chez les patients âgés, ils affichent généralement des concentrations plasmatiques plus élevées pour une dose orale donnée de chlorhydrate d'amitriptyline que les patients plus jeunes.

Les patients âgés doivent être surveillés attentivement et on doit obtenir les concentrations sériques quantitatives selon les besoins cliniques. Des ajustements posologiques doivent être apportés à la réponse clinique du patient, et non sur la base des taux plasmatiques.

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes du cytochrome P450

Des taux accrus d'amitriptyline ont été observés lorsque l'amitriptyline a été administrée en concomitance avec des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Envisager de surveiller les taux plasmatiques d'amitriptyline lors de l'administration concomitante d'ELAVIL et d'un autre médicament connu ou prévu pour inhiber le métabolisme de l'amitriptyline. Des ajustements posologiques de l'amitriptyline peuvent être nécessaires (voir les concentrations plasmatiques ci-dessus). Lorsqu'un de ces autres médicaments est retiré du traitement concomitant, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'amitriptyline.

Des ajustements posologiques peuvent également être nécessaires lors de l'administration concomitante d'ELAVIL et d'inducteurs des enzymes du cytochrome P450 (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Utilisation chez les métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 ou la CYP2C19

Ces patients peuvent présenter des concentrations plasmatiques plus élevées d'amitriptyline (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses). Un ajustement posologique doit être envisagé.

Insuffisance hépatique

L'amitriptyline est principalement métabolisée dans le foie. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, faire preuve de prudence au début du traitement par ELAVIL. Des doses plus faibles peuvent être nécessaires. ELAVIL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

4.4 Administration

Les comprimés ELAVIL doivent être avalés entiers avec de l'eau. ELAVIL peut être pris avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, lui dire de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel.

5 SURDOSAGE

Des décès sont survenus à la suite d'un surdosage délibéré ou accidentel d'un médicament de cette classe. Un rapport a fait état de dysrythmie mortelle survenant jusqu'à 56 heures après une surdose d'amitriptyline. Puisque la propension au suicide est élevée chez les patients déprimés, une tentative de suicide par d'autres moyens est possible pendant la période de rétablissement. La possibilité d'une ingestion simultanée d'autres médicaments (y compris d'alcool) doit également être envisagée.

Symptômes

Des doses élevées peuvent causer une confusion temporaire, un trouble de la concentration ou des hallucinations visuelles transitoires.

Symptômes cardiaques : Anomalies de l'ECG, comme un allongement des intervalles PR, QRS et QT, déplacement de l'axe vers la droite dans le complexe QRS terminal, changements du segment ST et de l'onde T, bloc de branche, tachycardie ventriculaire et fibrillation, insuffisance cardiaque congestive.

Le surdosage peut également causer une tachycardie, une hypotension grave, de la somnolence, des convulsions, une dépression du SNC, y compris stupeur et coma, une hyperthermie ou une hypothermie, des bouffées vasomotrices, une rétention urinaire, une constipation, une dilatation des pupilles, des troubles de la motilité oculaire, une polyradiculoneuropathie, de l'agitation, des réflexes hyperactifs, une rigidité musculaire, des vomissements, ou l'un des symptômes mentionnés à la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES. La gravité des symptômes de surdose peut varier en fonction de divers facteurs (p. ex. la quantité de médicaments absorbée, l'intervalle entre l'ingestion du médicament et le début du traitement et l'âge du patient).

Même à des doses moyennes, le médicament peut précipiter une crise chez les patients atteints d'un glaucome.

Traitement

Les signes et les symptômes de toxicité apparaissent rapidement après une surdose d'antidépresseur tricyclique; il faut donc assurer aussitôt que possible une surveillance en milieu hospitalier.

Lors de la prise en charge d'un surdosage, il faut envisager la possibilité d'un surdosage causé par l'ingestion simultanée d'autres médicaments, d'interactions entre les médicaments et de cinétiques inhabituelles des médicaments.

La prise en charge du surdosage consiste en un traitement symptomatique de soutien. Les arythmies cardiaques et les troubles du système nerveux central (SNC) constituent les risques les plus importants, et peuvent se produire soudainement même si les symptômes initiaux semblent légers. C'est pourquoi les patients qui ont peut-être consommé une surdose d'amitriptyline (en particulier les enfants) doivent être hospitalisés et gardés sous surveillance étroite.

Généralités : Il faut obtenir un ECG et instaurer immédiatement une surveillance cardiaque. Il faut protéger les voies respiratoires du patient, installer une ligne intraveineuse et amorcer la décontamination gastrique. Il faut observer le patient pendant au moins six heures en effectuant une surveillance cardiaque et en étant à l'affût des signes de dépression respiratoire ou du SNC, d'hypotension, d'arythmie cardiaque ou de bloc de la conduction et de crises convulsives, au besoin. Si des signes de toxicité se manifestent à n'importe quel moment au cours de cette période, une surveillance accrue doit être assurée. Des rapports ont fait état de patients ayant succombé à une arythmie mortelle longtemps après une surdose; ces patients présentaient des signes cliniques d'empoisonnement grave avant leurs décès et la plupart ont subi une décontamination gastro-intestinale inadéquate. Le traitement du patient ne doit pas être fondé sur la surveillance des concentrations plasmatiques du médicament.

Décontamination gastro-intestinale : L'administration de charbon activé peut contribuer à réduire l'absorption du médicament. L'ÉMÈSE EST CONTRE-INDIQUÉE. En cas d'altération de la conscience, il faut assurer la perméabilité des voies respiratoires du patient avant la décontamination gastro-intestinale.

Appareil cardiovasculaire : Un complexe QRS mesuré à une électrode placée sur un membre d'une durée maximale de ≥ 0,10 seconde est peut-être le meilleur indice de la gravité du surdosage. Du bicarbonate de sodium doit être administré par voie intraveineuse pour maintenir le pH sérique dans un intervalle entre 7,45 et 7,55. Si la réponse sur le plan du pH est inadéquate, une hyperventilation peut également être effectuée. En cas d'usage concomitant de l'hyperventilation et du bicarbonate de sodium, il faut faire preuve d'une très grande prudence et assurer une surveillance fréquente du pH. Un pH supérieur à 7,60 ou un indice pCO_2 inférieur à 20 mm Hg n'est pas souhaitable. Les arythmies qui ne répondent pas au traitement par le bicarbonate de sodium ou l'hyperventilation pourraient répondre à la lidocaïne, le brétylium. Les antiarythmiques des classes 1A et 1C sont généralement contre-indiqués (p. ex. quinidine, disopyramide, procaïnamide et flécaïnide).

Dans de rares cas, une hémoperfusion pourrait être bénéfique en présence d'une instabilité cardiovasculaire réfractaire chez les patients qui présentent une toxicité aiguë. Toutefois, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale, les exsanguinotransfusions et la diurèse forcée se sont généralement avérées inefficaces dans les cas d'empoisonnement par un antidépresseur tricyclique.

Système nerveux central : Chez les patients qui présentent une dépression du SNC, une intubation précoce est recommandée en raison du risque d'une détérioration abrupte. Les crises convulsives doivent être maîtrisées au moyen de benzodiazépines ou, si cette classe est inefficace, par d'autres anticonvulsivants (p. ex. phénobarbital).

Comme on a signalé que la physostigmine pouvait causer une bradycardie grave, une asystole et des crises convulsives, son utilisation n'est pas recommandée en cas de surdosage d'antidépresseurs tricycliques. L'utilisation de la phénytoïne n'est pas non plus recommandée en cas de surdosage d'antidépresseurs tricycliques.

Prise en charge pédiatrique : Les principes de prise en charge des surdoses chez les enfants et les adultes sont semblables. Il est fortement recommandé que le médecin communique avec le centre antipoison local pour prendre connaissance du traitement propre aux enfants.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 - Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 10 mg, 25 mg, 50 mg et 75 mg de chlorhydrate d'amitriptyline	Cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium. En plus des ingrédients ci-dessus, les comprimés contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : Comprimés ELAVIL^{MD} à 10 mg : colorant bleu brillant FCF en laque d'aluminium à 12 %. Comprimés ELAVIL^{MD} à 25 mg : colorant jaune D&C n° 10 en laque d'aluminium à 14-18 %. Comprimés ELAVIL^{MD} à 50 mg : colorant jaune soleil en laque d'aluminium à 40 % et indigotine en laque d'aluminium à 12-14 % (bleu n° 2) Comprimés ELAVIL^{MD} à 75 mg : colorant jaune soleil en laque d'aluminium à 40 %.

ELAVIL^{MD} à 10 mg : Chaque comprimé pelliculé bleu, rond et biconvexe, portant l'inscription « 10 » d'un côté, contient 10 mg de chlorhydrate d'amitriptyline. Offert en bouteilles de 100 et 1 000 comprimés, et en emballages de dose unitaire de 100 comprimés (10 × 10).

ELAVIL^{MD} à 25 mg : Chaque comprimé pelliculé jaune, rond et biconvexe, portant l'inscription « 25 » d'un côté, contient 25 mg de chlorhydrate d'amitriptyline. Offert en bouteilles de 100, 1 000 et 3 000 comprimés, et en emballages de dose unitaire de 100 comprimés (10 × 10).

ELAVIL[MD] à 50 mg : Chaque comprimé pelliculé brun, rond et biconvexe, portant l'inscription « 50 » d'un côté, contient 50 mg de chlorhydrate d'amitriptyline. Offert en bouteilles de 100 et 1 000 comprimés, et en emballages de dose unitaire de 100 comprimés (10 × 10).

ELAVIL[MD] à 75 mg : Chaque comprimé pelliculé orange, rond et biconvexe, portant l'inscription « 75 » d'un côté, contient 75 mg de chlorhydrate d'amitriptyline. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

La puissance de l'amitriptyline est telle que l'ajout d'autres antidépresseurs n'entraîne généralement pas de bienfait thérapeutique additionnel. Des effets indésirables ont été rapportés après l'association d'antidépresseurs dont le mode d'action est différent. Il faut donc employer l'amitriptyline en association avec d'autres antidépresseurs seulement si on connaît bien le risque de potentialisation et la pharmacologie des deux médicaments. Aucun rapport n'a fait état d'effets indésirables lorsque des patients sous amitriptyline sont immédiatement passés à la protriptyline ou inversement.

Fonction cardiovasculaire

Les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, en particulier lorsqu'ils sont administrés à des doses élevées, ont produit des arythmies, une tachycardie sinusale, un prolongement du temps de conduction et une hypotension grave. Des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux ont été associés à la prise de médicaments de cette classe. Voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit. Des arythmies cardiaques et une hypotension grave peuvent également survenir à des doses normales chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire. Quelques cas de décès imprévus sont survenus chez des patients atteints de troubles cardiovasculaires. ELAVIL doit donc être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire, comme l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive (voir 2 CONTRE-INDICATIONS) et les anomalies de la conduction (p. ex. bloc auriculo-ventriculaire de grade I à III) ou arythmies. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance cardiovasculaire et monitorage ECG. Un ECG doit être effectué avant le début du traitement, à l'état d'équilibre, après une augmentation de la dose ou après l'instauration d'un médicament pouvant interagir (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et 4.1 Considérations posologiques).

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ont été signalés après la commercialisation du produit. La prudence est conseillée chez les patients atteints de bradycardie importante ou d'insuffisance cardiaque non compensée, ou chez ceux qui présentent d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, y compris, sans s'y limiter :

- un syndrome du QT long congénital;
- un âge supérieur à 65 ans;
- le fait d'être de sexe féminin;
- l'utilisation concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QTc (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- des déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie). Les déséquilibres électrolytiques doivent être traités avant l'instauration d'un traitement par ELAVIL.

L'utilisation concomitante d'ELAVIL avec des médicaments qui inhibent le métabolisme de l'amitriptyline peut également augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Il faut envisager l'arrêt du traitement par l'amitriptyline ou la réduction de la dose si l'intervalle QTc est supérieur à 500 ms ou augmente de plus de 60 ms.

Démasquage du Syndrome de Brugada

Il y a eu des rapports de post-commercialisation d'une association entre le traitement avec des antidépresseurs tricycliques et le démasquage du syndrome de Brugada. Le syndrome de Brugada est un trouble caractérisé par une syncope, des résultats anormaux à l'ECG et un risque de mort subite. ELAVIL doit généralement être évité chez les patients atteints du syndrome de Brugada ou ceux suspectés d'avoir le syndrome de Brugada

Effets dentaires

Un traitement prolongé par des antidépresseurs tricycliques peut entraîner une incidence accrue des caries dentaires.

Dépendance et tolérance

Symptômes de sevrage

Des symptômes de sevrage peuvent survenir après l'arrêt brusque du traitement par ELAVIL (voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Lors de l'arrêt d'ELAVIL, la dose doit être progressivement réduite sur plusieurs semaines afin de minimiser le risque de symptômes de sevrage, et le patient doit être étroitement surveillé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'amitriptyline peut altérer les facultés mentales et/ou physiques requises pour effectuer des tâches dangereuses comme le fonctionnement de certaines machines ou la conduite automobile. On doit conseiller aux patients d'éviter ces tâches tant qu'ils ne savent pas comment ils réagissent à l'amitriptyline.

Endocrinologie et métabolisme

Changements dans les niveaux de glucose dans le sang

Des cas d'augmentation et de diminution de la glycémie ont été signalés avec l'amitriptyline

(voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Des ajustements posologiques des antidiabétiques pourraient être nécessaires lors d'un traitement concomitant par ELAVIL.

Utilisation concomitante avec des médicaments pour la thyroïde

Une supervision étroite est requise lorsque l'amitriptyline est administrée à des patients atteints d'hyperthyroïdie ou à des patients qui reçoivent des médicaments pour la thyroïde. Des arythmies cardiaques peuvent survenir lorsque des antidépresseurs tricycliques sont administrés en concomitance avec des médicaments pour la thyroïde (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »)

Hyponatrémie/Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Des cas d'hyponatrémie ou de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique peuvent survenir avec les antidépresseurs tricycliques, y compris l'amitriptyline (voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Les patients âgés, ceux prenant des diurétiques et ceux affichant par ailleurs une déplétion volémique peuvent présenter un risque plus élevé de cet événement.

Appareil gastro-intestinal

L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de sténose du pylore ou d'iléus paralytique.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, surtout chez les personnes âgées et les patients hospitalisés. Le risque peut être accru chez les patients qui prennent en concomitance des anticholinergiques. Une surveillance étroite et un ajustement adéquats de la posologie sont nécessaires dans cette situation (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Des mesures appropriées doivent être prises en cas de constipation.

Appareil génito-urinaire

En raison de son activité anticholinergique, l'amitriptyline doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents de rétention urinaire et d'hypertrophie de la prostate (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »). Une surveillance étroite et un ajustement adéquats de la posologie sont nécessaires lorsque l'amitriptyline est utilisée avec d'autres médicaments anticholinergiques (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Hématologie

Des cas isolés d'aplasie médullaire, y compris d'agranulocytose, de leucopénie, d'éosinophilie, de purpura, de thrombopénie, ont été signalés avec les antidépresseurs tricycliques (voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de troubles sanguins. Il est recommandé de surveiller périodiquement la numération et la formule leucocytaires chez ces patients.

Utilisation concomitante avec des agents coumariniques

Les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser l'effet anticoagulant des agents coumariniques (p. ex. la warfarine). Il est recommandé de surveiller de près la prothrombine plasmatique lors de l'instauration ou l'interruption d'un traitement par ELAVIL chez les patients qui prennent des agents coumariniques en concomitance.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

ELAVIL est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Des effets indésirables hépatiques, tels que l'altération de la fonction hépatique, l'insuffisance hépatique, l'hépatite et la jaunisse, ont été rapportés avec l'amitriptyline (voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une surveillance périodique de la fonction hépatique est recommandée chez ces patients.

Surveillance et épreuves de laboratoire

- La fonction cardiaque et l'ECG doivent être surveillés périodiquement pendant le traitement par ELAVIL, y compris après une augmentation de la dose ou après l'instauration d'un traitement par un médicament pouvant interagir, en particulier chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Chez les patients ayant des antécédents de troubles sanguins, une surveillance de la numération et de la formule leucocytaires est recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, une surveillance périodique de la fonction hépatique est recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique).

Appareil locomoteur

L'exposition à des antidépresseurs tricycliques peut augmenter le risque de fracture osseuse. Il faut prendre en considération le risque de fractures chez les patients traités par ELAVIL. Les patients âgés et les patients présentant des facteurs de risque importants de fractures osseuses doivent être avisés de possibles événements indésirables qui augmentent le risque de chutes, comme les étourdissements et l'hypotension orthostatique.

Neurologie

Crises convulsives

ELAVIL est reconnu pour réduire le seuil épileptogène. Il faut faire preuve d'extrême prudence lorsqu'ELAVIL est utilisé chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques.

Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée « syndrome sérotoninergique », est une affection pouvant mettre la vie en danger qui a été signalée avec ELAVIL, en particulier lors de l'administration concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques. (voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'on observe l'un des signes suivants après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique :

- Clonus spontané;
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- Tremblements et hyperréflexie;
- Hypertonie, température corporelle > 38 °C, clonus oculaire ou clonus provoqué.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) a également été signalé avec ELAVIL, avec ou sans médicaments concomitants reconnus pour provoquer le SMN (voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques se chevauchent souvent avec celles de la toxicité sérotoninergique et peuvent inclure l'hyperthermie, l'hypertonie, des changements de l'état mental et l'instabilité autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients atteints d'un syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire « en tuyau de plomb » de même qu'une hyporéflexie.

L'utilisation concomitante d'ELAVIL avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). ELAVIL doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments sérotoninergiques, des antipsychotiques ou des neuroleptiques. Si le traitement concomitant par ELAVIL et d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou antipsychotiques/neuroleptiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent entraîner des affections potentiellement mortelles. Si ces syndromes sont soupçonnés, on doit envisager d'arrêter le traitement par ELAVIL.

Ophtalmologie

En raison de son activité anticholinergique, l'amitriptyline doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients présentant une pression intraoculaire accrue et un glaucome à angle fermé (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »). Une surveillance étroite et un ajustement adéquats de la posologie sont nécessaires lorsque l'amitriptyline est utilisée avec d'autres médicaments anticholinergiques (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, ELAVIL peut causer une mydriase, qui risque

de provoquer un épisode de fermeture de l'angle chez les patients présentant un angle oculaire anatomiquement étroit. Voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit. Le professionnel de la santé doit aviser le patient du besoin d'obtenir immédiatement de l'aide médicale en cas de douleurs oculaires, de changements visuels, d'enflure ou de rougeurs intraoculaires ou périoculaires. Chez les patients atteints d'un glaucome à angle fermé, des doses même moyennes peuvent précipiter une crise.

En raison de leurs propriétés anticholinergiques, les antidépresseurs tricycliques entraînent une baisse de la sécrétion de larmes et une accumulation des sécrétions mucoïdes pouvant causer des lésions épithéliales de la cornée chez les patients portant des lentilles cornéennes.

Considérations périopératoires

ELAVIL est contre-indiqué durant la phase aiguë de rétablissement faisant immédiatement suite à un infarctus du myocarde (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Les anesthésiques administrés pendant un traitement par un antidépresseur tricyclique peuvent augmenter le risque d'arythmies et d'hypotension. Le traitement par ELAVIL doit, si possible, être interrompu plusieurs jours avant une intervention non urgente.

Psychiatrie

Aggravation clinique et risque de suicide

Enfants – Données des essais cliniques contrôlés par placebo : Selon des analyses de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'innocuité des ISRS et d'antidépresseurs plus récents, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements suicidaires comparativement au placebo. ELAVIL n'est pas indiqué chez les enfants (voir 1.1 Enfants).

Adultes et enfants : Les patients atteints de dépression peuvent présenter une aggravation de leur dépression ou l'apparition d'idées et de comportements suicidaires, ou des changements inhabituels du comportement, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs, et ce risque peut persister jusqu'à ce qu'une rémission significative se produise. Le suicide est un risque connu de la dépression et de certains autres troubles mentaux, et ces troubles eux-mêmes sont les facteurs prédictifs les plus importants du suicide. Les antidépresseurs pourraient toutefois jouer un rôle dans l'induction d'une aggravation de la dépression et l'apparition d'idées et de comportements suicidaires chez certains patients pendant les premières phases du traitement. Afin de réduire au minimum le risque de surdose intentionnelle, on doit prescrire la plus petite quantité d'ELAVIL compatible avec une bonne prise en charge du patient.

On a signalé les symptômes suivants chez des patients adultes et pédiatriques traités par des antidépresseurs pour une dépression, ainsi que pour d'autres indications, tant psychiatriques que non psychiatriques : anxiété, agitation, crises de panique, insomnie, irritabilité, hostilité, agressivité, impulsivité, akathisie (agitation psychomotrice), hypomanie et manie. Bien

qu'aucun lien de causalité entre l'apparition de ces symptômes et l'aggravation de la dépression ou l'apparition d'impulsions suicidaires n'ait été établi, ces symptômes pourraient être des précurseurs de l'apparition d'idées et de comportements suicidaires.

Tous les patients traités par des antidépresseurs pour quelque indication que ce soit doivent être surveillés de manière appropriée et être observés de près pour déceler une aggravation clinique, des idées et comportements suicidaires, une agitation, une irritabilité, des changements inhabituels du comportement et les autres symptômes décrits ci-dessus, surtout au cours des premiers mois d'un traitement médicamenteux ou au moment des changements de la dose, qu'il s'agisse d'augmentations ou de réductions. Les patients ainsi que les familles et les aidants des patients doivent être avisés de la nécessité de signaler immédiatement ces symptômes aux professionnels de la santé.

Psychose, manie, hypomanie et autres troubles neuropsychiatriques

Un épisode dépressif majeur peut constituer la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut exposer un patient atteint d'un trouble bipolaire à un risque accru d'épisode maniaque. La décision d'entreprendre un traitement symptomatique de la dépression ne doit donc être prise qu'après une évaluation adéquate des patients pour déterminer s'ils risquent de présenter un trouble bipolaire.

Lorsque l'amitriptyline est utilisée pour traiter la composante dépressive de la schizophrénie, l'activation ou l'aggravation de la manifestation psychotique existante peut se produire. Les patients hyperactifs ou agités peuvent devenir hyperstimulés lorsqu'ils sont traités par l'amitriptyline. Les délires paranoïdes, avec ou sans hostilité, peuvent être accentués. Une réduction de la dose d'amitriptyline ou l'arrêt du traitement doit être envisagé dans ces circonstances.

Thérapie électroconvulsive

L'utilisation combinée de la thérapie électroconvulsive et de l'amitriptyline peut augmenter les risques liés au traitement. Une telle thérapie doit être limitée aux patients pour lesquels elle est essentielle.

Fonction rénale

ELAVIL doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des tumeurs médullosurrénales (p. ex. phéochromocytome, neuroblastome), car il peut causer une crise hypertensive chez ces patients.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

  L'amitriptyline a réduit le taux de grossesse chez les rats. Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'amitriptyline sur la fertilité chez l'humain.

Peau

De rares cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), un effet du médicament pouvant mettre la vie en danger, ont été signalés avec l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques, y compris l'amitriptyline. Le syndrome de DRESS consiste en une combinaison d'au moins trois des symptômes suivants : réaction cutanée (comme une éruption cutanée ou une érythrodermie), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et au moins une complication systémique comme une hépatite, une néphrite, une pneumonite, une myocardite et une péricardite. Si un syndrome de DRESS est soupçonné, arrêter immédiatement le traitement par l'amitriptyline.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il a été démontré que l'amitriptyline et son principal métabolite, la nortriptyline, traversent la barrière placentaire. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte afin d'établir l'innocuité de l'amitriptyline durant la grossesse. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie, quelques cas d'événements indésirables ont été signalés, notamment des effets sur le système nerveux central (SNC), des déformations des membres ou des retards de développement chez des nourrissons dont la mère avait pris de l'amitriptyline pendant la grossesse.

Une exposition à des antidépresseurs tricycliques en milieu ou en fin de grossesse peut augmenter le risque de prééclampsie.

Lorsqu'on envisage le traitement par l'amitriptyline chez des femmes enceintes ou des femmes qui pourraient le devenir, il faut évaluer les avantages possibles par rapport aux risques du traitement pour la mère et l'enfant. L'amitriptyline n'est pas recommandée durant la grossesse à moins d'une absolue nécessité, et on ne peut recourir à cette solution qu'après en avoir bien pesé les risques et les avantages.

Des symptômes de sevrage, y compris des tremblements, une léthargie, des coliques, une irritabilité, une hypotonie/hypertonie, des convulsions, un mauvais réflexe de succion, une respiration irrégulière, une dépression respiratoire, et possiblement des symptômes anticholinergiques (rétention urinaire et constipation), ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère a reçu des antidépresseurs tricycliques au cours du troisième trimestre de la grossesse.

7.1.2 Allaitement

L'amitriptyline et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ne peut donc pas exclure un risque chez les enfants allaités. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves de l'amitriptyline chez le nourrisson, il faut décider s'il vaut mieux cesser l'allaitement ou interrompre le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets secondaires anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques, dont le chlorhydrate d'amitriptyline. Les effets anticholinergiques périphéraux comprennent la tachycardie, la rétention urinaire, la constipation, la sécheresse buccale, la vision floue et la précipitation d'un glaucome à angle fermé. Les effets anticholinergiques sur le système nerveux central comprennent le déficit cognitif, le ralentissement psychomoteur, la confusion, la sédation et le délire. Chez les patients âgés qui prennent du chlorhydrate d'amitriptyline, le risque de chutes est plus élevé.

Chez les patients âgés, la posologie initiale d'amitriptyline doit être faible, et une surveillance étroite doit être assurée en raison d'une plus grande fréquence des cas suivants : diminution de la fonction hépatique; maladies concomitantes; et autres traitements médicamenteux dans cette population. Voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles. Les effets indésirables associés à l'utilisation de l'amitriptyline sont répertoriés dans 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.

Les effets indésirables les plus graves sont les suivants : décès inattendu chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires, asystolie, syncope, arythmie ventriculaire, bloc cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, iléus paralytique, glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, dépression de la moelle osseuse, hépatite.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Remarque : Voici une liste de quelques effets indésirables qui n'ont pas été rapportés avec ce médicament précis. Cependant, les similarités pharmacologiques des différents antidépresseurs tricycliques nécessitent que chacun des effets soit envisagé lorsque l'amitriptyline est administrée.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : dépression de la moelle osseuse, y compris l'agranulocytose, la leucopénie, l'éosinophilie, le purpura et la thrombopénie.

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde, changements de la conduction AV, syndrome de Brugada, asystole, syncope, palpitations, arythmies, bloc cardiaque, tachycardie ventriculaire, fibrillation, décès imprévu chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires.

De très rares cas de cardiomyopathie ont été rapportés avec l'amitriptyline.

Troubles endocriniens : gynécomastie chez l'homme, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles oculaires : vision trouble, perturbation de l'accommodement, précipitation du glaucome latent, aggravation du glaucome existant, mydriase. Le chlorhydrate d'amitriptyline en comprimés peut causer une légère dilatation des pupilles. Chez certaines personnes prédisposées, une telle dilatation peut provoquer un épisode de glaucome à angle fermé.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, détresse épigastrique, brûlures d'estomac, vomissements, stomatite, dysgueusie, diarrhée, gonflement de la parotide, langue noire, constipation, iléus paralytique, en particulier chez les personnes âgées, sécheresse buccale.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fatigue, agitation, hyperpyrexie, faiblesse, transpiration accrue, œdème.

Troubles hépatobiliaires : hépatite (y compris l'altération de la fonction hépatique et une jaunisse), insuffisance hépatique.

Investigations : altération des schémas de l'EEG, augmentation de la pression intraoculaire, modifications non spécifiques de l'ECG, prolongation du temps de conduction, allongement de l'intervalle QT, élévation et diminution de la glycémie, gain de poids, perte de poids.

Troubles métaboliques et nutritionnels : anorexie, augmentation de l'appétit.

Musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif : syndrome pseudo-lupique (arthrite migratoire, ANA positif et facteur rhumatoïde).

Troubles du système nerveux : crises convulsives épileptiformes, coma, étourdissements, tremblements, engourdissements, picotements, paresthésie des membres, neuropathie périphérique, céphalée, ataxie, symptômes extrapyramidaux tels que mouvements involontaires anormaux et dyskinésie tardive, dysarthrie, acouphène, incoordination, vertiges, trouble de l'élocution et ageusia.

Un syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques (SMN) a été très rarement rapporté après le début ou l'augmentation de la dose d'amitriptyline, avec ou sans médicaments concomitants connus pour provoquer un SMN. Les symptômes ont inclus la rigidité musculaire, la fièvre, les changements de l'état mental, la diaphorèse, la tachycardie et les tremblements (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie)

De très rares cas de toxicité de la sérotonine ont été signalés avec l'amitriptyline en association avec d'autres médicaments ayant une association reconnue avec la toxicité de la sérotonine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie).

Troubles psychiatriques : somnolence, activation d'une schizophrénie latente, désorientation, états confusionnels, hallucinations, délire, réactions hypomaniaques, troubles de la concentration, cauchemars, insomnie, instabilité psychomotrice, agitation, excitation, anxiété.

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire, dilatation des voies urinaires, mictions fréquentes.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : enflure testiculaire, impuissance chez l'homme, hypertrophie mammaire et galactorrhée chez la femme, augmentation ou diminution de la libido.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée, urticaire, photosensibilisation, œdème du visage et de la langue, démangeaisons, alopécie, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Troubles vasculaires : accident vasculaire cérébral, hypotension, hypertension.

Symptômes de sevrage : l'arrêt soudain du traitement après une administration prolongée peut provoquer des nausées, des céphalées et un malaise. On a rapporté que la réduction graduelle de la posologie provoquait, en deux semaines, des symptômes transitoires comme l'irritabilité, l'instabilité psychomotrice, des rêves et des troubles du sommeil. De rares cas de manie ou d'hypomanie ont été rapportés dans les deux à sept jours suivant l'arrêt du traitement chronique par les antidépresseurs tricycliques. Ces symptômes ne sont pas indicatifs d'une dépendance

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
• Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Il ne faut pas utiliser ELAVIL pendant au moins 14 jours après l'arrêt du traitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) en raison du risque d'interactions médicamenteuses graves. La même précaution s'impose quand on administre un IMAO après un traitement par ELAVIL. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie. • Cisapride : voir 2 CONTRE-INDICATIONS. • Médicaments pour la thyroïde : Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

IMPORTANTES » et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Métabolisme de l'amitriptyline

Les antidépresseurs tricycliques, y compris l'amitriptyline, sont métabolisés principalement par les isozymes CYP2D6 et CYP2C19 du cytochrome P450 hépatique, qui sont polymorphes dans la population.

L'activité biochimique des médicaments qui métabolisent les isozymes CYP2D6 est réduite dans un sous-ensemble de la population de race blanche (environ 7 à 10 % des personnes de race blanche sont considérées comme des « métaboliseurs lents »); à l'heure actuelle, nous n'avons aucune estimation fiable concernant. L'activité biochimique de l'isozyme CYP2C19 métabolisant le médicament est également réduite dans un sous-groupe de la population (métaboliseurs lents des substrats de la CYP2C19). Les métaboliseurs lents présentent des concentrations plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques plus élevées que prévues aux doses habituelles. Par exemple, chez les métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6, l'augmentation de la concentration plasmatique peut être modeste ou très importante (augmentation 8 fois plus élevée de l'ASC plasmatique de l'antidépresseur tricyclique), selon la fraction du médicament métabolisé par la CYP2D6.

Les autres isozymes qui participent au métabolisme de l'amitriptyline sont la CYP3A4, la CYP1A2 et la CYP2C9.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : L'amitriptyline peut accentuer la réponse à l'alcool.

De plus, l'utilisation concomitante d'alcool et d'amitriptyline peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'amitriptyline. On doit conseiller aux patients d'éviter de consommer de l'alcool lors d'un traitement par l'amitriptyline.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs des neurones adrénergiques	T	↓ Effets antihypertensifs	Les antidépresseurs tricycliques peuvent bloquer l'action antihypertensive des antihypertenseurs à action centrale comme la guanéthidine, la béthanidine, la réserpine, la clonidine et le méthyldopa. Il est recommandé de revoir tous les traitements antihypertenseurs au cours du traitement par des antidépresseurs tricycliques. Il y a un risque accru d'hypertension lors de l'arrêt de la clonidine.
Anticholinergiques	T	↑ Effets anticholinergiques	Les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser les effets des médicaments anticholinergiques sur les yeux, le système nerveux central, les intestins et la vessie, ce qui signifie qu'une surveillance étroite et un ajustement posologique attentif sont requis. Un iléus paralytique, une rétention urinaire ou un glaucome aigu peuvent survenir chez les patients qui prennent des antidépresseurs tricycliques en concomitance avec des médicaments de type anticholinergique, particulièrement les patients âgés ou hospitalisés. L'amitriptyline pour l'énurésie ne doit pas être combinée à un anticholinergique.
	EC	Hyperpyrexie	Des cas d'hyperpyrexie ont été signalés lorsque des antidépresseurs tricycliques étaient administrés avec des anticholinergiques, notamment par temps chaud.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Barbituriques et dépresseurs du SNC	T	↑ Effets des barbituriques et des dépresseurs du SNC	L'amitriptyline peut accentuer les effets des barbituriques et d'autres dépresseurs du SNC.
Baclofène	T	↑ de l'effet de relaxation musculaire	Les antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline, peuvent augmenter l'effet de relaxation musculaire du baclofène.
Agents coumariniques (p. ex. warfarine)	T	↑ de l'effet anticoagulant	Les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser l'effet anticoagulant des agents coumariniques. Une surveillance étroite de la prothrombine plasmatique est recommandée.
Disulfirame[a]	EC	Délire	Le délire a été rapporté avec l'administration concomitante d'amitriptyline et de disulfirame.
Diurétiques	T	Hypokaliémie	L'association de l'amitriptyline avec des diurétiques peut entraîner une hypokaliémie, ce qui augmente le risque d'allongement de l'intervalle QTc. L'hypokaliémie doit être traitée avant l'administration d'amitriptyline.Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Iobenguane	T	Résultats d'examens d'imagerie inexacts	Les antidépresseurs qui inhibent le fonctionnement du transporteur de la noradrénaline, comme l'amitriptyline, peuvent interférer avec les résultats des examens d'imagerie réalisés au moyen d'iobenguane. Avant l'administration d'iobenguane, le traitement par des médicaments connus ou prévus pour interférer avec l'absorption d'iobenguane doit être interrompu, selon la tolérance clinique.
Neuroleptiques (p. ex. phénothiazines [fluphénazine, thioridazine[a]], butyrophénones [halopéridol])	T	↑ des crises convulsives	Les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques inhibent mutuellement leur métabolisme respectif, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur tricyclique et du neuroleptique, une baisse du seuil convulsif et des crises convulsives. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de ces médicaments.
		↑ du risque d'effets secondaires cardiaques	L'association avec la thioridazine peut également causer des arythmies cardiaques. L'administration concomitante d'amitriptyline et de thioridazine doit être évitée.
	EC	Hyperpyrexie	Des cas d'hyperpyrexie ont été signalés lorsque des antidépresseurs tricycliques étaient administrés avec des neuroleptiques, notamment par temps chaud.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Nitrates (p. ex. nitroglycérine)	T	Hypotension grave	Les nitrates doivent être utilisés avec prudence en association avec les antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline, car cela peut entraîner une augmentation de l'effet hypotenseur des nitrates. Une surveillance clinique est recommandée et un ajustement posologique pourrait être nécessaire.
		↓ des nitrates sublinguaux	En raison de leurs propriétés anticholinergiques, les antidépresseurs tricycliques peuvent causer une sécheresse de la bouche, ce qui peut entraîner une diminution de l'absorption des nitrates sublinguaux.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Opioïdes (p. ex. buprénorphine, méthadone, tramadol)	T	↑ du risque de toxicité sérotoninergique, de rétention urinaire et de constipation	L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques (comme l'amitriptyline) et d'opioïdes (comme la buprénorphine, la méthadone et le tramadol) peut augmenter le risque de toxicité sérotoninergique, une affection pouvant mettre la vie en danger. L'utilisation concomitante d'opioïdes peut également augmenter le risque de rétention urinaire et de constipation.
		↑ du risque de crises convulsives et de toxicité induite par les opioïdes avec l'utilisation concomitante de tramadol	L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques (comme l'amitriptyline) et de tramadol augmente également le risque de crises convulsives. De plus, cette association peut inhiber le métabolisme du tramadol en son métabolite actif et, par conséquent, augmenter les concentrations de tramadol, ce qui peut causer une toxicité induite par les opioïdes.
		↑ du risque d'effets cardiovasculaires graves avec l'utilisation concomitante de méthadone	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'amitriptyline en concomitance avec la méthadone en raison d'un effet additif possible sur l'intervalle QT et d'une augmentation du risque d'effets cardiovasculaires graves.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Pitolisant	T	↓ de l'efficacité du pitolisant	Le pitolisant augmente le taux d'histamine dans le cerveau. L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques dotés de propriétés antagonistes des récepteurs H_1, comme l'amitriptyline, doit être évitée.
Médicaments sympathomimétiques	T	↑ Effets cardiovasculaires	Les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser les effets cardiovasculaires des sympathomimétiques. Lorsque l'amitriptyline est administrée avec des sympathomimétiques comme l'épinéphrine associée à des anesthésiques locaux, une supervision étroite et un ajustement posologique attentif sont requis.
Topiramate	T	↑ Amitriptyline	Certains patients peuvent présenter une augmentation importante de la concentration d'amitriptyline en présence de topiramate, et tout ajustement de la dose d'amitriptyline doit être effectué en fonction de la réponse clinique du patient et non en fonction des concentrations plasmatiques.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Acide valproïque	T	↑ de la concentration d'amitriptyline	La concentration plasmatique de l'amitriptyline peut être augmentée par le valproate de l' acide valproïque. Une surveillance clinique est donc recommandée.
		↑ des crises convulsives	L'utilisation concomitante avec des antidépresseurs tricycliques peut abaisser le seuil épileptogène. Un ajustement posologique de l'acide valproïque pourrait être nécessaire pour maîtriser les crises convulsives.
[a] N'est plus commercialisée au Canada.			

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Inhibiteurs du cytochrome P450 : En outre, certains médicaments qui inhibent l'activité de la CYP2D6 peuvent donner l'impression qu'un métaboliseur normal est un métaboliseur lent. Une dose donnée d'antidépresseurs tricycliques peut devenir soudainement toxique lorsqu'un médicament qui inhibe la CYP2D6 est instauré en tant que traitement concomitant.

Les médicaments qui inhibent la CYP2D6 comprennent des médicaments qui ne sont pas métabolisés par l'enzyme (comme la cimétidine, la quinidine, le bupropion, la duloxétine, la fluoxétine, la paroxétine et la terbinafine) et un grand nombre de médicaments qui sont des substrats de la CYP2D6 (comme bien d'autres antidépresseurs, les phénothiazines [voir le tableau 2 ci-dessus], ainsi que la propafénone et la flécaïnide, deux antiarythmiques de type 1C).

On a signalé que la cimétidine (qui est aussi un inhibiteur de la CYP1A2 et de la CYP3A4) réduisait le métabolisme hépatique de certains antidépresseurs tricycliques, retardant ainsi l'élimination et augmentant les concentrations à l'état d'équilibre de ces médicaments. Des effets cliniquement significatifs ont été signalés lorsque les antidépresseurs tricycliques sont utilisés en concomitance avec la cimétidine. Des augmentations des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques, ainsi que de la fréquence et de la gravité des effets secondaires, surtout anticholinergiques, ont été signalées lorsque la cimétidine a été ajoutée au schéma thérapeutique.

On a également observé que les antifongiques, comme le fluconazole (un inhibiteur des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4) et la terbinafine, augmentaient les taux sériques

d'antidépresseurs tricycliques (y compris l'amitriptyline) et la toxicité qui leur est associée. Des syncopes et des torsades de pointes se sont produites.

On a également montré que la fluvoxamine (un inhibiteur des CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) augmentait les concentrations plasmatiques d'amitriptyline. Cette association doit être évitée.

D'autres inhibiteurs du CYP450, comme le kétoconazole, l'itraconazole, les inhibiteurs de protéase (p. ex. ritonavir), le diltiazem, le vérapamil (tous des inhibiteurs de la CYP3A4), le méthylphénidate et le modafinil, peuvent également augmenter les taux plasmatiques d'amitriptyline et la toxicité qui leur est associée.

L'utilisation concomitante d'amitriptyline et de médicaments susceptibles d'inhiber les enzymes du cytochrome P450 participant à son métabolisme peut nécessiter des doses plus faibles que celles habituellement prescrites pour l'amitriptyline ou l'autre médicament. De plus, lorsqu'un de ces autres médicaments est retiré du traitement concomitant, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'amitriptyline. Une surveillance des taux plasmatiques d'amitriptyline doit être envisagée chaque fois qu'ELAVIL doit être administré en concomitance avec un médicament connu ou prévu pour inhiber le métabolisme de l'amitriptyline.

Inducteurs du cytochrome P450 : Les contraceptifs oraux, la rifampicine, la phénytoïne, les barbituriques et la carbamazépine peuvent augmenter le métabolisme des antidépresseurs tricycliques, entraînant une réduction des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et de la réponse antidépressive. De plus, l'amitriptyline peut augmenter les taux plasmatiques de la carbamazépine et de la phénytoïne. Un ajustement posologique de ces médicaments peut être nécessaire.

Agents sérotoninergiques

Bien que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. fluoxétine, sertraline et paroxétine) inhibent la CYP2D6, l'ampleur de l'inhibition peut varier. La mesure dans laquelle les interactions entre les ISRS et les antidépresseurs tricycliques posent un problème clinique dépend de l'ampleur de l'inhibition et de la pharmacocinétique de l'ISRS en question. Quoi qu'il en soit, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des antidépresseurs tricycliques en concomitance avec des ISRS et lorsqu'on passe d'une classe à l'autre. Il est très important de laisser s'écouler suffisamment de temps avant d'instaurer un antidépresseur tricyclique chez un patient qui arrête de prendre de la fluoxétine, compte tenu de la longue demi-vie de la molécule mère et de son métabolite actif (au moins cinq semaines pourraient être requises).

L'administration concomitante d'ELAVIL et d'agents sérotoninergiques (comme les ISRS, les IRSN, le lithium, l'ozanimod, les opioïdes et les triptans) peut entraîner des effets additifs sur le système sérotoninergique et une toxicité sérotoninergique. (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie).

Médicaments allongeant l'intervalle QT

L'utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QT en concomitance avec des antidépresseurs tricycliques comme ELAVIL peut augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.

La liste suivante contient des exemples de médicaments ayant été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc ou à des torsades de pointes. Certains éléments – mais pas nécessairement tous les éléments – des classes chimiques/pharmacologiques énumérées ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc ou à des torsades de pointes :

- les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- les antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone);
- les antiarythmiques de classe 1C (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- les antipsychotiques (p. ex. pimozide, halopéridol);
- les antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques);
- les opioïdes (p. ex. méthadone);
- les antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, tacrolimus);
- les quinolones (p. ex. ciprofloxacine);
- les antipaludiques (p. ex. quinine, chloroquine);
- les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole);
- la dompéridone;
- les antagonistes des récepteurs 5-HT3 (p. ex. ondansétron);
- les inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. sunitinib);
- les inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex. vorinostat);
- les agonistes des adrénorécepteurs bêta-2 (p. ex. salmétérol).

La liste ci-haut de médicaments pouvant potentiellement exercer une interaction n'est pas exhaustive. Il faut consulter les sources d'information actuelles sur les médicaments nouvellement approuvés qui allongent l'intervalle QT/QTc, et sur d'autres médicaments plus anciens chez lesquels ces effets ont été récemment établis.

9.5 Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse, connu pour être un inhibiteur de la CYP3A4, peut augmenter les taux plasmatiques d'amitriptyline et la toxicité qui leur est associée.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Le millepertuis, un inducteur de la CYP3A4, peut augmenter le métabolisme des antidépresseurs tricycliques, entraînant une réduction des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et de la réponse antidépressive.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate d'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique doté de propriétés sédatives. Son mode d'action est inconnu chez l'humain. L'amitriptyline inhibe le mécanisme de pompe membranaire responsable du recaptage des amines transmetteurs, comme la norépinéphrine et la sérotonine, ce qui augmente leur concentration dans les fentes synaptiques du cerveau. L'amitriptyline, dotée de propriétés anticholinergiques marquées, produit des changements à l'ECG et des effets semblables à ceux de la quinidine sur le cœur. Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES. Par ailleurs, elle diminue le seuil convulsif et cause des altérations à l'EEG et des troubles du sommeil.

10.2 Pharmacodynamie

Par rapport aux autres antidépresseurs tricycliques, les effets pharmacologiques de l'amitriptyline sont qualitativement similaires lors d'expériences chez l'animal. L'amitriptyline a un effet plus sédatif que l'imipramine, et elle réduit l'activité motrice spontanée à des doses inférieures. En plus de prolonger le délai d'endormissement par l'hexobarbital, l'amitriptyline produit une ataxie et un effet perturbateur sur l'activité de l'EEG et les comportements conditionnés. L'amitriptyline est antagoniste ou s'oppose aux effets dépresseurs de la réserpine et de la tétrabénazine, et elle potentialise les effets presseurs de la norépinéphrine et divers effets comportementaux de l'amphétamine. Elle est dotée d'une action anticholinergique, antihistaminique et d'une faible action antisérotoninergique. L'amitriptyline diminue la température corporelle, abaisse la tension artérielle chez le chien anesthésié, et exerce un effet semblable à celui de la quinidine sur le cœur.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'amitriptyline est absorbée lentement à partir du tractus gastro-intestinal chez les animaux de laboratoire.

Administrée par voie orale, l'amitriptyline est facilement absorbée et rapidement métabolisée. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre varient beaucoup, et cette variation peut être déterminée par des processus génétiques.

Distribution :

Le médicament est distribué dans le foie, les poumons et le cerveau.

Métabolisme :

L'amitriptyline est détoxifiée dans le foie où elle subit une N-déméthylation en nortriptyline, qui est elle aussi déméthylée.

Élimination

L'amitriptyline est principalement excrétée dans l'urine, majoritairement sous forme de métabolites, mais aussi, dans une moindre mesure, dans les fèces.

L'amitriptyline est excrétée dans l'urine et la bile sous forme de conjugués des isomères cis et trans de la 10-hydroxynortriptyline.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.
- **Personnes âgées :** Information non disponible. Chez les patients âgés, la posologie initiale d'amitriptyline doit être faible, et une surveillance étroite doit être assurée en raison d'une plus grande fréquence des cas suivants : diminution de la fonction hépatique; maladies concomitantes; et autres traitements médicamenteux dans cette population. Voir 7.1.4 Personnes âgées et 4.2 Dose recommandée et modification posologique.
- **Sexe :** Information non disponible.
- **Polymorphisme génétique :** Les antidépresseurs tricycliques, y compris l'amitriptyline, sont métabolisés principalement par les isozymes CYP2D6 et CYP2C19 du cytochrome P450 hépatique, qui sont polymorphes dans la population. Les patients connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 ou de la CYP2C19 peuvent présenter des taux plasmatiques plus élevés d'amitriptyline (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses). Des ajustements posologiques doivent être envisagés (voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).
- **Origine ethnique :** Information non disponible.
- **Insuffisance hépatique :** Information non disponible. ELAVIL est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale :** Information non disponible.
- **Obésité :** Information non disponible.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30°C). Conserver dans un contenant hermétique.

ELAVIL ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

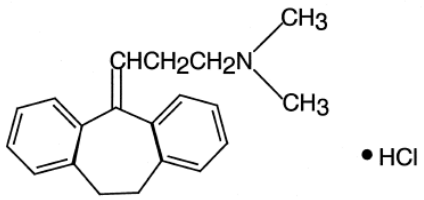
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate d'amitriptyline
Nom chimique :	Chlorhydrate de 1-propanamine, 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cycloheptèn-5-ylidène)-N,N-diméthyl
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{20}H_{23}N \bullet HCl$ et 313,86 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	Le chlorhydrate d'amitriptyline est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé, inodore ou quasi inodore; elle peut aussi se présenter sous forme de petits cristaux. Très soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et le méthanol; insoluble dans l'éther.
Norme pharmaceutique :	USP

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

TOXICITÉ AIGUË

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	SEXE	DL_{50} (mg de base/kg)	LIMITES DE CONFIANCE À 95 %
Souris	orale	F	289	(249 à 335)
	intrapéritonéale	F	76	(71 à 81)
	S.O.	F	328	(279 à 386)
Rat	orale	F	464	(370 à 583)
	orale	M	600	(403 à 872)
	intrapéritonéale	F	67	(59 à 76)
	intrapéritonéale	M	77	(67 à 88)
	sous-cutanée	F	1 350	(1 130 à 1 162)
	sous-cutanée	M	1 235	(1 010 à 1 510)

Les signes de toxicité incluent la sédation, l'ataxie, la ptose, le larmoiement, la diminution de la fréquence respiratoire, la perte partielle du réflexe de redressement et les convulsions.

TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE

Chiens : Des doses orales de 20 et 40 mg/kg/jour ont été tolérées pendant 6 mois sans produire de signe hématologique, biochimique ou anatomique de toxicité du médicament. Les signes de l'effet du médicament incluaient une sédation légère à marquée, une tachycardie légère, une ataxie légère et, occasionnellement, une salivation excessive et une émèse. Lors d'une étude de 6 mois, des doses orales de 80 mg/kg/jour n'ont pas été bien tolérées : 2 chiens sur 4 sont morts en 3 semaines après avoir présenté une ataxie grave et une sédation. Aucun autre effet lié au médicament n'a été observé. Les doses de 100 mg/kg/jour ou plus n'ont pas été tolérées pendant plus de quelques jours. Le seul effet observé était une faible quantité d'adiposité dans la région périportale du foie, sans signe de nécrose.

Rats : Une dose de 0, 15, 30 ou 60 mg/kg/jour a été administrée par voie orale, par gavage, 5 jours par semaine, pendant des périodes pouvant atteindre 48 semaines. Les doses de 60 mg/kg/jour ont produit une dépression modérée du poids corporel et une légère augmentation du poids du foie.

Cancérogénicité : Information non disponible.

Génotoxicité : Information non disponible.

Toxicologie de la reproduction et du développement : Information non disponible.

Toxicologie particulière : Information non disponible.

Toxicité juvénile : Information non disponible.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrELAVIL

Chlorhydrate d'amitriptyline en comprimés

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **ELAVIL** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **ELAVIL**.

Mises en garde et précautions importantes

Afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament, avisez votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des cas ci-dessous avant de prendre ELAVIL :

- vous prenez tout autre médicament susceptible de causer des problèmes cardiaques ou d'influer sur votre rythme cardiaque;
- vous présentez des taux d'électrolytes qui sont trop faibles ou trop élevés, comme un faible taux de potassium, de calcium ou de magnésium ou un taux élevé de potassium dans le sang. Votre professionnel de la santé devra traiter ce problème avant de vous prescrire ELAVIL;
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques, comme
  - des changements du rythme cardiaque;
  - des battements de cœur lents (bradycardie);
  - une maladie cardiaque, y compris une affection appelée « insuffisance cardiaque » (une affection caractérisée par l'incapacité de votre cœur à pomper le sang dans votre corps aussi efficacement qu'il le devrait);

Un problème cardiaque appelé « intervalle QT prolongé » (qui apparaît sur votre électrocardiogramme [ECG]) et des problèmes de rythme cardiaque (battements cardiaques rapides ou irréguliers) ont été signalés chez des personnes prenant ELAVIL.

ELAVIL pourrait révéler un problème cardiaque caché que vous ne saviez pas avoir, un problème appelé le « syndrome de Brugada ». Avant de commencer à prendre ELAVIL, veuillez aviser votre professionnel de la santé si vous avez des pertes de connaissance inexpliquée ou des antécédents familiale du « syndrome de Brugada » ou de mort subite inexpliquées avant l'âge de 45 ans, car celui-ci pourrait indiquer que vous avez du « syndrome de Brugada ». Vous ne devez pas prendre ELAVIL si vous êtes atteint ou

soupçonné d'être atteint du « syndrome de Brugada ».

Ces problèmes peuvent être graves et peuvent causer une mort subite. Obtenir de l'aide médicale immédiatement en cas d'étourdissement, évanouissement, d'arythmie cardiaque ou des palpitations cardiaques pendant que vous prenez ELAVIL.

- vous avez des antécédents de difficultés à vider la vessie (rétention urinaire), vous présentez une augmentation du volume de la prostate, une augmentation de la pression dans l'œil ou un glaucome, car ELAVIL peut aggraver ces affections;
- Des problèmes de thyroïde ou la prise de médicaments pour la thyroïde. Des problèmes de rythme cardiaque peuvent se produire lorsqu'ELAVIL est pris avec des médicaments pour la thyroïde.
- Des antécédents de convulsions ou de crises d'épilepsie. ELAVIL peut vous rendre plus susceptible de subir des convulsions ou des crises d'épilepsie.

Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux :

- Au début du traitement par ELAVIL ou pendant la période d'ajustement de la dose, vous pourriez vous sentir pire au lieu de vous sentir mieux. Vous pourriez noter l'apparition ou l'aggravation de sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité.
- Durant votre traitement par ELAVIL, il est important que vous parliez régulièrement à votre professionnel de la santé afin de lui dire comment vous vous sentez. Il surveillera étroitement votre état afin de déceler tout signe d'apparition ou d'aggravation d'émotions ou de comportements pendant que vous prenez ELAVIL.
- Il serait peut-être bon de parler de votre dépression à un membre de la famille ou à un ami proche. Demandez-lui de lire le présent feuillet. Vous pouvez aussi lui demander de vous avertir s'il :
  - croit que votre dépression s'aggrave; ou
  - s'inquiète des changements qu'il observe dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou si vous présentez des changements dans votre comportement, avisez immédiatement votre professionnel de la santé. Ne cessez pas de prendre ELAVIL; il faut lui laisser le temps d'agir.

Automutilation ou suicide

- Les antidépresseurs, comme ELAVIL, peuvent augmenter le risque de pensées et de comportements suicidaires.
- Si à un quelconque moment vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Votre professionnel de la santé vous surveillera de près dans cette situation.

Pourquoi ELAVIL est-il utilisé?

ELAVIL est utilisé chez les adultes pour traiter la dépression.

Comment ELAVIL agit-il?

ELAVIL est un antidépresseur qui appartient à un groupe de médicaments appelés « antidépresseurs tricycliques ». On ne sait pas exactement comment ELAVIL agit. On pense qu'il augmente la concentration de certains produits chimiques dans le cerveau qui peuvent aider à atténuer les symptômes de la dépression.

Quels sont les ingrédients d'ELAVIL?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate d'amitriptyline.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

En plus des ingrédients ci-dessus, les comprimés contiennent les ingrédients non médicinaux suivants :
Comprimés de 10 mg : colorant bleu brillant FCF en laque d'aluminium.
Comprimés de 25 mg : colorant jaune D&C nº 10 en laque d'aluminium à 14 %.
Comprimés de 50 mg : indigotine en laque d'aluminium à 12 % (bleu nº 2) et colorant jaune soleil en laque d'aluminium.
Comprimés de 75 mg : colorant jaune soleil en laque d'aluminium.

ELAVIL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 10 mg, 25 mg, 50 mg et 75 mg.

Vous ne devez pas utiliser ELAVIL si :

- vous êtes allergique à l'amitriptyline ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce médicament;
- vous avez récemment subi une crise cardiaque ou souffert d'insuffisance cardiaque;
- vous avez une grave maladie du foie;
- vous prenez un médicament appelé « inhibiteur de la monoamine-oxydase » (IMAO), également utilisé pour traiter la dépression;
- vous avez pris un IMAO dans les 14 derniers jours.
- vous prenez du cisapride;

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ELAVIL, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de foie;

- vous avez des problèmes dentaires;
- vous portez des lentilles cornéennes;
- vous avez une tumeur (cancer) de la glande surrénale (comme un phéochromocytome ou un neuroblastome);
- vous avez un trouble bipolaire;
- vous êtes atteint de schizophrénie;
- a ou a eu une maladie du sang comme une faible numération plaquettaire ou une faible numération des globules blancs.
- vous présentez une sténose du pylore (rétrécissement de la sortie de l'estomac) et un iléus paralytique (occlusion intestinale);
- vous êtes atteint de diabète, car vous pourriez avoir besoin d'un ajustement de votre médicament antidiabétique;
- vous êtes déshydraté ou souffrez de transpiration excessive, de vomissements ou de diarrhée ou d'un trouble de l'alimentation;
- vous recevez une thérapie électroconvulsive (TEC) pour traiter des problèmes de santé mentale;
- Prend de la warfarine ou des médicaments similaires, utilisé pour éclaircir le sang.
- Prend d'autres médicaments anticholinergiques (certains médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, problème d'estomac et d'intestin et la maladie de Parkinson).
- on vous a dit que aviez des enzymes qui n'agissent pas de façon efficace (p. ex. vous êtes un « métaboliseur lent des substrats de la CYP2D6 » ou un « métaboliseur lent des substrats de la CYP2C19 »);
- vous avez eu une fracture osseuse récemment ou on vous a dit que vous faites de l'ostéoporose ou avez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse : Avant de prendre ELAVIL, avisez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous ne devez pas prendre ELAVIL si vous êtes enceinte, à moins d'avoir discuté des risques avec votre professionnel de la santé et décidé que le médicament vous convenait. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par ELAVIL, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Les bébés nés de mères qui ont pris des médicaments semblables à ELAVIL pendant leur grossesse ont présenté des symptômes de sevrage après la naissance. Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé si vous avez pris ELAVIL pendant votre grossesse, et qu'il présente l'un des symptômes suivants :

- problèmes respiratoires, peau bleutée
- crises convulsives ou convulsions
- changements de température corporelle
- muscles raides ou mous
- nervosité, irritabilité, léthargie

- somnolence
- pleurs constants

Allaitement : Informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez allaiter. ELAVIL est libéré dans le lait maternel. On ne sait pas si cela est sécuritaire pour votre bébé. Vous et votre professionnel de la santé devriez décider si vous devez allaiter ou prendre ELAVIL. Vous ne devriez pas faire les deux.

Caries : L'utilisation à long terme d'ELAVIL peut causer des caries dentaires.

Symptômes de sevrage : Ne cessez PAS de prendre ELAVIL sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé. Vous devrez peut-être diminuer graduellement la dose, et une surveillance attentive par votre professionnel de la santé est requise. L'arrêt soudain d'ELAVIL peut causer des symptômes de sevrage, y compris l'instabilité psychomotrice, des nausées, des maux de tête, un malaise (sensation de malaise général), des troubles du sommeil, de l'irritabilité et des changements de comportement.

Fracture osseuse : Le fait de prendre ELAVIL pourrait accroître votre risque de fracture si vous êtes âgé, souffrez d'ostéoporose ou avez d'autres facteurs de risque de fracture importants. Vous devez faire très attention pour éviter les chutes, surtout si vous avez des étourdissements ou si vous avez une tension artérielle basse.

ELAVIL peut causer de graves effets secondaires, notamment les suivants :

- **Glaucome à angle fermé :** ELAVIL peut causer un glaucome à angle fermé (douleur soudaine aux yeux). Un examen de la vue avant la prise d'ELAVIL pourrait aider à savoir si vous présentez un risque de glaucome à angle fermé. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :
    - Douleur oculaire
    - Changements de la vision
    - Enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour des yeux.
- **Réactions cutanées graves :** Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), qui peuvent être graves ou mettre la vie en danger, ont été signalés avec ELAVIL. Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez les symptômes suivants :
    - fièvre
    - éruption cutanée grave
    - peau qui pèle
    - enflure du visage
    - enflure des glandes lymphatiques
    - symptômes semblables à ceux de la grippe

- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- essoufflement
- enflure des jambes
- toux sèche
- douleur ou malaise à la poitrine
- sensation de soif
- miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine ou urine foncée

- **Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) ou syndrome malin des neuroleptiques :** ELAVIL peut entraîner l'apparition d'une toxicité sérotoninergique ou d'un syndrome malin des neuroleptiques, qui sont des affections rares, mais potentiellement mortelles. Ces affections peuvent causer des changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pouvez présenter une toxicité sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques si vous prenez ELAVIL avec certains médicaments utilisés pour traiter la dépression, la migraine ou d'autres problèmes de santé mentale comme la schizophrénie.

  Les symptômes de toxicité sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques comprennent :

  - fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements
  - tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, changements dans les réflexes, perte de coordination
  - accélération du rythme cardiaque, fluctuations de la tension artérielle
  - confusion, agitation, instabilité psychomotrice, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma.

Consultez le tableau ci-dessous Effets secondaires graves et mesures à prendre pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : ELAVIL pourrait nuire à votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de machines jusqu'à ce que vous sachiez quel effet ELAVIL a sur vous.

Analyses de sang et surveillance : ELAVIL peut causer des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats. De plus, votre professionnel de la santé surveillera votre tension artérielle et la santé de votre cœur pendant que vous prenez ELAVIL.

Intervention chirurgicale : Si une intervention chirurgicale est planifiée, consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible. Il pourrait vous demander d'arrêter de prendre ELAVIL.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

- **Ne prenez pas** ELAVIL si vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris un au cours des 14 derniers jours, car une telle situation peut causer des effets secondaires graves.
- **Ne prenez pas** ELAVIL si vous prenez du cisapride*, car cela peut causer des effets secondaires graves.
- L'administration d'ELAVIL et d'un médicament pour la thyroïde peut causer des problèmes de rythme cardiaque.

Les produits suivants peuvent interagir avec ELAVIL :

- l'alcool. Vous devez éviter de boire de l'alcool pendant que vous prenez ELAVIL;
- les médicaments comme l'épinéphrine, l'éphédrine, l'isoprénaline, la noradrénaline, la phényléphrine et la phénylpropanolamine qu'on peut trouver dans les médicaments contre la toux et le rhume et les anesthésiques utilisés lors d'une intervention chirurgicale.
- les autres médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme le, les autres antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la fluoxétine, la sertraline et la paroxétine.
- le bupropion, utilisé pour traiter la dépression ou pour l'arrêt du tabac;
- l'ozanimod, utilisé pour traiter la sclérose en plaques ou la colite ulcéreuse;
- les triptans, utilisés pour traiter la migraine;
- des médicaments anticholinergiques tels que certains médicaments utilisés pour traiter l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique, la maladie de Parkinson et les problèmes d'estomac et d'intestin, comme l'atropine et l'hyoscyamine*.
- la cimétidine, utilisée pour traiter des ulcères d'estomac.
- les sédatifs, utilisés pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil.
- le pitolisant, utilisé pour traiter une somnolence diurne excessive;
- le modafinil, utilisé pour traiter une somnolence excessive;
- le disulfirame*, utilisé pour traiter l'alcoolisme.
- les médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie et d'autres problèmes de santé mentale, comme le pimozide, le sertindole*, la fluphénazine, la thioridazine* et l'halopéridol;
- les médicaments contre l'hypertension, comme les inhibiteurs calciques (p. ex., le diltiazem et le vérapamil), la guanéthidine*, la béthanidine*, la réserpine*, la clonidine et la méthyldopa.

- les médicaments utilisés pour traiter des battements cardiaques irréguliers, comme la quinidine*, la propafénone, la flécaïnide, la disopyramide, l'amiodarone, la procaïnamide et le sotalol.
- l'astémizole* et la terfénadine*, utilisées pour traiter les allergies et le rhume des foins.
- les diurétiques ou « pilules anti-rétention d'eau », comme le furosémide.
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine, la clarithromycine, le tacrolimus, la rifampicine* et la ciprofloxacine;
- les médicaments utilisés pour traiter le paludisme, comme la quinine, l'halofantrine* et la chloroquine.
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole et la terbinafine.
- la dompéridone, utilisée pour traiter les nausées et les vomissements et augmenter la quantité de lait produite chez les mères qui allaitent;
- les médicaments utilisés pour traiter les nausées et les vomissements chez les patients atteints de cancer, comme l'ondansétron;
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le sunitinib et le vorinostat;
- les médicaments utilisés pour traiter des problèmes respiratoires comme l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), comme le salmétérol.
- les opioïdes, comme la morphine, le tramadol, la buprénorphine et la méthadone, utilisés pour traiter la douleur et la dépendance aux opioïdes;
- warfarine ou médicaments semblables, utilisé pour éclaircir le sang.
- le baclofène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires.
- les nitrates, utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique).
- la phénytoïne, la carbamazépine, le topiramate, l'acide valproïque, utilisés pour traiter les crises convulsives ou les convulsions;
- le méthylphénidate, utilisé dans le traitement du TDAH.
- les inhibiteurs de protéase, comme le ritonavir, utilisés pour traiter le VIH et la COVID-19;
- les contraceptifs oraux, utilisés pour prévenir la grossesse.
- le millepertuis, une herbe médicinale utilisée pour la dépression.
- le jus de pamplemousse.

* Le produit n'est plus commercialisé au Canada.

Comment prendre ELAVIL :

- Prenez toujours ELAVIL exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- ELAVIL peut être pris avec ou sans nourriture.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Ne les mâchez pas.

Même si vous vous sentez mieux, ne cessez pas de prendre ELAVIL sans avoir d'abord consulté votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain du traitement par ELAVIL peut provoquer de symptômes de sevrage graves.

Posologie habituelle :

Adultes : La posologie initiale recommandée est de 25 mg trois fois par jour.

Votre professionnel de la santé pourrait augmenter graduellement votre dose à 150 mg par jour (en deux doses fractionnées), selon votre réponse à ELAVIL.

La posologie d'entretien habituelle est de 50 à 100 mg par jour.

Surdose :

Les signes d'une surdose peuvent comprendre les suivants :

- Confusion temporaire
- Somnolence
- Basse température corporelle (hypothermie)
- Problèmes de rythme cardiaque, comme un rythme cardiaque irrégulier
- Insuffisance cardiaque
- Mouvement anormal des yeux
- Convulsions
- Tension artérielle très basse
- Constipation
- Coma

Si vous pensez que vous avez pris une dose trop élevée d'ELAVIL (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre ELAVIL, prenez-le dès que vous vous en apercevez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Ne doublez PAS votre dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles d'ELAVIL?

Les effets secondaires possibles d'ELAVIL ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- nausées et vomissements
- douleurs à l'estomac
- constipation
- diarrhée

- somnolence
- étourdissements
- fatigue
- agitation
- maux de tête
- sécheresse buccale, douleurs dans la bouche
- goût désagréable dans la bouche
- langue noire
- démangeaisons
- changements de poids (perte ou gain de poids)
- faiblesse
- augmentation de la transpiration

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Parlez à votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
RARE			
Manie : humeur euphorique ou irritable, réduction du besoin de dormir, pensées accélérées, malaise, activité physique excessive		√	
TRÈS RARE			
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée « syndrome sérotoninergique ») ou syndrome malin des neuroleptiques : réactions pouvant causer des sentiments d'agitation ou d'instabilité psychomotrice, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, des bouffées vasomotrices, une forte transpiration, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres et de la langue ou de la gorge, difficulté			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Parlez à votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
à avaler ou à respirer			
Glaucome à angle fermé : augmentation de la pression dans l'œil, dilatation des pupilles, vision trouble, douleur oculaire		√	
Dépression de la moelle osseuse : tendance aux ecchymoses (bleus), saignements, saignements de nez, saignements des gencives, taches rouges sur la peau, fièvre et frissons, éruption cutanée, fatigue extrême, peau et lèvres pâles			√
Difficulté à uriner	√		
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) (réaction cutanée grave pouvant toucher plus d'un organe) : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des glandes lymphatiques, symptômes semblables à ceux de la grippe, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine.			√
Allongement de l'intervalle QT et syndrome de Brugada (des problèmes électriques cardiaques gravent et potentiellement mortelles) : étourdissements, évanouissements, rythme cardiaque rapide, palpitations, rythme cardiaque anormal, les crises d'épilepsie (les convulsions)			√
Troubles gastro-intestinaux : brûlures d'estomac, diarrhée, langue noire,	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Parlez à votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
constipation, sécheresse buccale, goût désagréable, glande salivaire gonflée, obstruction intestinale, changement de poids (perte ou gain)			
Crise cardiaque : douleur à la poitrine, serrement ou pression qui peut s'étendre jusque dans le cou, la mâchoire ou le dos, douleur au bras ou à l'épaule, nausées, indigestion, essoufflement, sueurs froides, fatigue, étourdissements			√
Troubles cardiaques (hypertrophie du cœur [cœur anormalement gros], maladie cardiaque) : faiblesse, fatigue, essoufflement en particulier pendant l'exercice, sensation de tête légère, douleur à la poitrine, palpitations, évanouissements, enflure des pieds, des chevilles et des jambes		√	
Hypertension (pression artérielle élevée) : maux de tête, fatigue, troubles de la vision		√	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, secousses musculaires, muscles douloureux, raides ou non coordonnés, crises convulsives et coma		√	
Augmentation ou baisse du taux de sucre dans le sang : besoin fréquent d'uriner, soif, faim, tremblements, transpiration et frissons, irritabilité, confusion, étourdissements	√		
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Parlez à votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
Troubles de santé mentale : confusion, hallucinations, troubles du sommeil, excitation, cauchemars, problèmes d'attention, anxiété		√	
Problèmes du système nerveux : tremblements, engourdissement et picotements des mains et des pieds, maladresse et manque de coordination, perte d'équilibre, secousses ou mouvements saccadés incontrôlés, troubles de l'élocution, bourdonnements dans les oreilles, coma		√	
Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux : sentiment de colère, d'agressivité, d'inquiétude, d'agitation, d'hostilité ou d'impulsivité, sentiment de violence, sentiment de ne pas être soi-même ou d'être moins inhibé		√	
Photosensibilité : Sensibilité accrue de la peau au soleil	√		
Problèmes de reproduction : enflure des testicules, impuissance chez les hommes, augmentation du tissu mammaire (chez les hommes et les femmes), modification de la libido		√	
Accident vasculaire cérébral : faiblesse ou engourdissement soudain du visage, du bras ou de la jambe, confusion, difficulté à parler, vision trouble, difficulté à marcher, étourdissements, perte d'équilibre			√
Convulsions ou crises d'épilepsie : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Parlez à votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
Pensées de mort ou de suicide : pensées ou actions d'automutilation, ou pensées suicidaires ou meurtrières			√
Chute des cheveux inhabituelle ou cheveux qui se clairsèment de façon inhabituelle		√	
Symptômes de sevrage : nausées, maux de tête, irritabilité, instabilité psychomotrice, rêves et troubles du sommeil, malaise général, irritabilité, changements de comportement		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en consultant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez à la température ambiante (entre 15°C et 30°C). Conservez dans un contenant hermétique.

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

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur ELAVIL :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); le site Web du fabricant (https://www.aapharma.ca/fr) ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc.

Dernière Révision : 09 mai 2023