



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2016

amitriptyline

ELAVIL 25 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 303 516 3 5)

Laboratoire GERDA

Code ATC	N06AA09 (Antidépresseurs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).- Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 24/05/1963 validée le 16/08/1994 Rectificatifs d'AMM du 24/08/2012 relatifs à la mise à jour du RCP et de la notice concernant le risque de fractures osseuses suivant les conclusions du <i>Pharmacovigilance Working Party</i> et du 19/05/2008 relatif au risque de comportements suicidaires.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06A Antidépresseurs N06AA Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine N06AA09 amitriptyline

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité ELAVIL, à base d'amitriptyline, imipraminique (antidépresseur tricyclique), réinscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2006 puis du 31/12/2011. Le laboratoire Gerda n'a pas soumis de dossier lors du renouvellement de 2011 à 2016.

Dans son avis de réévaluation du 19 novembre 1999, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) d'ELAVIL restait important dans l'indication « Episodes dépressifs majeurs ».

Cet avis ne concernait pas l'indication « Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue » qui n'a jamais été évaluée. A noter, dans un avis du 20 juillet 2016, la Commission a considéré que le SMR de LAROXYL, autre spécialité à base d'amitriptyline, était insuffisant dans l'énurésie nocturne de l'enfant.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue. »

Une demande de modification de RCP est en cours afin d'ajouter l'indication « douleurs neuropathiques de l'adulte » dans le cadre de l'harmonisation des RCP des différents antidépresseurs et antiépileptiques.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Episodes dépressifs majeurs

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

► Une revue systématique de la littérature réalisée par la *Cochrane Collaboration*¹ a néanmoins été identifiée, avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'amitriptyline versus placebo dans le traitement des troubles dépressifs majeurs¹. Cette revue publiée a identifié 39 études cliniques randomisées ayant inclus 3 509 patients au total. L'amitriptyline a été significativement plus efficace que le placebo pour obtenir une réponse aigüe, sur la base des données de 18 études (OR=2,7 ; IC 95 % : [2,2;3,2]). Le pourcentage d'arrêts de l'étude en raison d'inefficacité du traitement a été toutefois plus important dans le groupe amitriptyline que dans le groupe placebo, sur la base des données de 19 études (OR=0,2 ; IC 95 % : [0,1;0,3]).

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Enurésie nocturne de l'enfant

► Le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues des PSUR (couvrant la période du 15/02/1997 au 10/01/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été effectuées le 06/09/12 et le 19/05/2008 concernant les rubriques

- « 4.4 Mises en garde spéciales » : développement de la mise en garde sur les suicides, idées suicidaires ou aggravation clinique ;
- « 4.6 Grossesse et allaitement » : précisions sur les risques d'une utilisation in utero pour le nouveau-né ;
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout du « risque accru de fractures osseuses, principalement chez les patients de 50 ans et plus », de « l'augmentation du risque suicidaire observé chez les patients de moins de 25 ans » et des effets indésirables communs à la classe des antidépresseurs imipraminiques.

Ces modifications sont détaillées dans le tableau comparatif du RCP en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités, associées à une toxicité importante.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), ELAVIL a fait l'objet d'environ 3 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

¹ Leucht C Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. Cochrane Database 2012;12:12:CD009138.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les épisodes dépressifs majeurs^{2,3,4} et l'énurésie nocturne de l'enfant⁵ et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

4.4.1 Episodes dépressifs majeurs

Selon les recommandations de l'ANSM de 2006⁶, en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des "autres antidépresseurs". La prescription d'un imipraminique (classe à laquelle appartient l'amitryptiline) se fera en deuxième ou troisième intention.

Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

L'amitryptiline reste une option thérapeutique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, en 2^e ou 3^e ligne.

4.4.2 Enurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue

Compte tenu de leur toxicité, les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être prescrits dans l'énurésie nocturne primaire isolée.

En 2010, selon les recommandations françaises⁷, en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, les traitements de référence de l'énurésie paroxystique nocturne sont en première intention, la desmopressine et en seconde intention, l'oxybutynine, associés ou non à un système d'alarme.

Compte tenu des alternatives disponibles et recommandées et de son faible rapport efficacité/effets indésirables lié à sa mauvaise tolérance, la Commission de la transparence considère que l'amitryptiline n'a plus de place dans la prise en charge de l'énurésie nocturne de l'enfant.

² Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire - Recommandations ANAES, Mai 2002.

³ « Episode dépressif de l'adulte » Recommandation bonne pratique HAS, 2014.

⁴ Bauer M et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry 2015;16:76–95.

⁵ Aubert D et al. Énurésie nocturne primaire isolée : diagnostic et prise en charge. Recommandations par consensus formalisé d'experts. Progrès en urologie 2010;20: 343–349.

⁶ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

⁷ Aubert D. et al. Énurésie nocturne primaire isolée : diagnostic et prise en charge. Recommandations par consensus formalisé d'experts. Progrès en urologie (2010) 20, 343-349.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Episodes dépressifs majeurs

- ▶ L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.
- ▶ Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de deuxième ou troisième ligne.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité ELAVIL reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

5.1.2 Enurésie nocturne de l'enfant

- ▶ L'énurésie nocturne est une incontinence intermittente pendant le sommeil chez un enfant âgé d'au moins cinq ans. L'énurésie nocturne primaire isolée ou monosymptomatique est la forme la plus fréquente. Elle peut avoir un impact psychologique, familial et social important.
- ▶ Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Compte-tenu de leur toxicité potentielle, le rapport efficacité/effets indésirables des antidépresseurs tricycliques dans l'énurésie nocturne est insuffisant.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non.
- ▶ L'amitryptiline n'a plus de place dans la prise en charge de l'énurésie nocturne de l'enfant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité ELAVIL est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'énurésie nocturne.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'énurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue.

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP D'ELAVIL SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP en vigueur
<p data-bbox="147 368 864 395">4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p> <p data-bbox="147 437 344 464">Mises en garde</p> <p data-bbox="147 469 1077 560">Comme lors de tout traitement par antidépresseur, le risque suicidaire chez les patients déprimés persiste en début de traitement, la levée de l'inhibition psychomotrice pouvant précéder l'action antidépressive proprement dite.</p> <p data-bbox="147 592 1077 711">De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.</p> <p data-bbox="147 743 1077 834">En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p>	<p data-bbox="1124 368 1807 395">4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p data-bbox="1124 432 1447 459">Mises en garde spéciales</p> <p data-bbox="1124 464 1722 491">Suicides/ idées suicidaires ou aggravation clinique</p> <p data-bbox="1124 496 2063 703">La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.</p> <p data-bbox="1124 708 2074 892">Les autres troubles psychiatriques dans lesquels ELAVIL est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.</p> <p data-bbox="1124 896 2074 1385">Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.</p>

Précautions d'emploi

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

En cas de virage maniaque franc, le traitement par l'amitriptyline sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit. Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épiléptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence :

- Chez le sujet âgé présentant :
 - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation;
 - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique);
 - une éventuelle hypertrophie prostatique;
- Chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
- Chez les hyperthyroïdiens ou ceux recevant des hormones thyroïdiennes ;
- Insuffisance hépatique et/ou rénale, en raison du risque de surdosage (cf. [rubrique 5.2](#) Propriétés pharmacocinétiques).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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

En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs

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

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

Précautions d'emploi

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

En cas de virage maniaque franc, le traitement par l'amitriptyline sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit. Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épiléptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence:

- Chez le sujet âgé présentant :
 - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation;
 - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique);
 - une éventuelle hypertrophie prostatique;
- Chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits;
- Chez les hyperthyroïdiens ou ceux recevant des hormones thyroïdiennes;
- Insuffisance hépatique et/ou rénale, en raison du risque de surdosage ([voir rubrique 5.2](#)).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

A ce jour, les données semblent exclure un risque malformatif particulier de l'amitriptyline.

Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un

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

En conséquence :

- la grossesse est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antidépresseur, administré, si possible, en monothérapie,
- le risque tératogène, s'il existe, semble faible,
- si possible, il est souhaitable de diminuer les posologies en fin de grossesse en raison des effets atropiniques de ces antidépresseurs,
- il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

Allaitement

L'amitriptyline et son métabolite actif passent dans le lait maternel. Par mesure de prudence, l'allaitement est à éviter.

4.8. Effets indésirables

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

- Liés aux effets périphériques de la molécule : ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie.
 - effet anticholinergique (par ordre de fréquence décroissante) : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire;
 - effet adrénolytique: hypotension orthostatique, impuissance.
- Liés aux effets centraux :
 - fréquemment observée : somnolence ou sédation (effet antihistaminique), plus marquée en début de traitement ;
 - beaucoup plus rares : tremblements, crises convulsives sur terrain

antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits :

- troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ;
- troubles respiratoires (polypnées, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;
- troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale).

Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.

Compte tenu de ces données, l'utilisation d'amitriptyline est possible quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits.

Allaitement

L'amitriptyline et son métabolite actif passent dans le lait maternel. Par mesure de prudence, l'allaitement est à éviter.

4.8. Effets indésirables

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

- Liés aux effets périphériques de la molécule: ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie.
 - effet anticholinergique (par ordre de fréquence décroissante): sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire;
 - effet adrénolytique: hypotension orthostatique, impuissance.
- Liés aux effets centraux :
 - fréquemment observée: somnolence ou sédation (effet antihistaminique), plus marquée en début de traitement;
 - beaucoup plus rares: tremblements, crises convulsives sur terrain

prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique (en association).

- Liés à la nature même de la maladie dépressive :
 - levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire;
 - inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques;
 - réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par ELAVIL ou peu après son arrêt (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

- Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner les effets indésirables suivants :
 - Cardiovasculaires : syncope, troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées).
 - Système nerveux central et système neuromusculaire : dysarthrie.
 - Allergiques : réactions cutanées ; rash, prurit, urticaire.
 - Hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie,
 - Gastrointestinaux : hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles,
 - Endocriniens : hypertrophie mammaire, galactorrhée,
 - Autres : prise de poids, bouffées de chaleur.

prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique (en association).

- Liés à la nature même de la maladie dépressive :
 - levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire;
 - inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques;
 - réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques;
 - manifestations paroxystiques d'angoisse.

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

- Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner :
 - prise de poids,
 - troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées),
 - troubles endocriniens: hypertrophie mammaire, galactorrhée,
 - bouffées de chaleur
 - réactions cutanées allergiques,
 - dysarthrie,
 - hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles,
 - troubles hématologiques: hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie,
 - syncope.

- Effet de classe :

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

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