

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Amiodarone AB 200 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de chlorhydrate d'amiodarone.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 115 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés non enrobés, biconvexes, ronds, blancs à blanc cassé, portant les inscriptions gravées « 8 » et « 4 » séparées par une barre de cassure sur une face, et l'inscription gravée « A » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le traitement ne doit être instauré et normalement surveillé qu'en milieu hospitalier ou sous la supervision d'un spécialiste. Le traitement oral par Amiodarone AB n'est indiqué qu'en cas de troubles sévères du rythme cardiaque ne répondant pas à d'autres thérapies ou lorsque d'autres traitements ne peuvent pas être utilisés.

Tachyarythmies associées au syndrome de Wolff-Parkinson-White, lorsque d'autres médicaments ne peuvent pas être utilisés.

Flutter et fibrillation auriculaires, lorsque d'autres médicaments ne peuvent pas être utilisés.

Tous les types de tachyarythmies de nature paroxystique (notamment tachycardie supraventriculaire, nodale et ventriculaire, fibrillation ventriculaire), lorsque d'autres médicaments ne peuvent pas être utilisés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie habituelle est de 600 mg par jour, en trois prises séparées pendant 8 à 10 jours.

Posologie d'entretien

Lorsque l'effet souhaité a été obtenu, la dose la plus faible possible doit être utilisée. Cette dose est comprise entre 100 et 400 mg par jour. Une posologie de 600 mg par jour peut s'avérer nécessaire, mais le risque d'effets indésirables est alors plus élevé. Une dose de 200 mg d'Amiodarone AB peut être administrée une fois tous les 2 jours (l'administration de 200 mg tous les 2 jours équivaut à une posologie de 100 mg par jour).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Amiodarone AB chez les enfants n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

Amiodarone AB 200 mg comprimés doit se prendre pendant ou juste après les repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au iode, à l'amiodarone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Bradycardie sinusale et bloc sino-auriculaire. Chez les patients ayant des troubles sévères de la conduction (bloc AV de haut degré, bloc bifasciculaire ou trifasciculaire) ou une maladie du nœud sinusal, Amiodarone AB ne doit être utilisé qu'après la mise en place d'un pacemaker.
- Signes ou antécédents d'une affection thyroïdienne. Réaliser des tests de la fonction thyroïdienne chez tous les patients avant d'instaurer la thérapie.
- L'association d'Amiodarone AB à des médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'amiodarone peut induire des effets indésirables graves au niveau des yeux, du cœur, des poumons, du foie, de la thyroïde, de la peau et du système nerveux périphérique (voir rubrique 4.8.). Ces réactions pouvant être retardées, les patients sous traitement à long terme doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Étant donné que les effets indésirables sont souvent liés à la dose, la dose d'entretien efficace la plus faible possible doit être administrée.

Avant une chirurgie, l'anesthésiste doit être informé que le patient est sous amiodarone (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Dysfonctionnement primaire du greffon (DPG) après une transplantation cardiaque

Dans des études rétrospectives, l'utilisation d'amiodarone chez le receveur avant la transplantation cardiaque a été associée à un risque accru de dysfonctionnement primaire du greffon (DPG).

Le DPG est une complication de la transplantation cardiaque qui met en jeu le pronostic vital et qui se manifeste par un dysfonctionnement ventriculaire gauche, droit ou biventriculaire, survenant dans les 24 heures suivant la chirurgie de transplantation et pour laquelle aucune cause secondaire n'est identifiable (voir rubrique 4.8). Le DPG sévère peut être irréversible. Pour les patients se trouvant sur une liste d'attente pour une transplantation cardiaque, il convient d'envisager l'utilisation d'un médicament antiarythmique alternatif aussitôt que possible avant la transplantation.

Affections cardiaques (voir rubrique 4.8)

Une posologie trop élevée peut provoquer une bradycardie sévère et des troubles de la conduction avec l'apparition d'un rythme idioventriculaire, en particulier chez les patients âgés ou pendant un traitement digitalique. Dans ces situations, le traitement par Amiodarone AB doit être interrompu. Si nécessaire, un traitement par bêta-adrénergique ou glucagon peut être administré. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, envisager la mise en place d'un pacemaker si la bradycardie est sévère et symptomatique.

Le traitement oral par Amiodarone AB n'est pas contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance cardiaque latente ou manifeste, mais la prudence est de rigueur car une insuffisance cardiaque existante peut parfois s'aggraver. Dans ce cas, Amiodarone AB peut être utilisé avec d'autres thérapies adéquates.

L'action pharmacologique de l'amiodarone induit des modifications de l'ECG : allongement de l'intervalle QT (associé à un allongement de la repolarisation) avec l'apparition éventuelle d'ondes U et d'ondes T déformées ; ces anomalies ne sont pas un signe de toxicité.

Chez les patients âgés, la fréquence cardiaque peut diminuer considérablement.

Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un bloc AV de 2^e ou 3^e degré, d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc bifasciculaire. L'amiodarone exerce un faible effet proarythmique. Des cas d'apparition de nouvelles arythmies ou d'aggravation d'arythmies traitées, parfois fatals, ont été mentionnés. Il est

important, quoique difficile, de différencier un manque d'efficacité du traitement d'un effet proarythmique, associé ou non à une détérioration de la fonction cardiaque. Les effets proarythmiques surviennent généralement en présence de facteurs induisant un allongement de l'intervalle QT, tels que des interactions médicamenteuses et/ou des troubles électrolytiques (voir rubriques 4.5 et 4.8). Malgré l'allongement de l'intervalle QT, Amiodarone AB exerce une faible activité torsadogène.

Avant de débiter le traitement par amiodarone, il est recommandé de réaliser un ECG et de mesurer la kaliémie. Une surveillance de l'ECG est recommandée pendant le traitement.

L'amiodarone peut augmenter le seuil de défibrillation et/ou le seuil de stimulation chez les patients portant un défibrillateur cardiaque implantable ou un pacemaker, ce qui peut avoir un effet défavorable sur l'efficacité du dispositif. Il est conseillé de réaliser des tests réguliers pour s'assurer du bon fonctionnement du dispositif après l'instauration du traitement ou une modification de la posologie.

Bradycardie sévère et bloc cardiaque

Des cas sévères et potentiellement fatals de bradycardie et de bloc cardiaque ont été signalés en cas de traitement concomitant par amiodarone avec des régimes médicamenteux contenant le sofosbuvir, le sofosbuvir seul ou en association avec un autre antiviral à action directe (AAD) sur le virus de l'hépatite C (VHC) tel que le daclatasvir, le siméprevir ou le lédirasvir. L'administration concomitante de ces agents avec l'amiodarone n'est donc pas recommandée. La bradycardie survenait généralement en quelques heures ou quelques jours, mais les cas avec un délai d'apparition plus long étaient le plus souvent observés jusqu'à 2 semaines après le début du traitement contre le VHC (virus de l'hépatite C). L'amiodarone peut seulement être utilisée que chez les patients prenant des régimes contenant du sofosbuvir utilisé lorsque les autres traitements anti-arythmiques ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués.

Si l'utilisation concomitante d'amiodarone est jugée nécessaire, une hospitalisation et une surveillance cardiaque sont recommandées pendant les 48 premières heures de co-administration. Par la suite, la fréquence cardiaque doit être surveillée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement en ambulatoire ou par le patient.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la surveillance cardiaque, comme ci-dessus surviennent également chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui sont sur le point de commencer un traitement par sofosbuvir.

Tous les patients prenant simultanément ou récemment de l'amiodarone et des régimes contenant du sofosbuvir doivent être avertis des symptômes de bradycardie et de bloc cardiaque et doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin d'urgence s'ils présentent ces symptômes.

Affections endocriniennes (voir rubrique 4.8)

L'amiodarone peut induire une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie, en particulier chez les patients ayant des antécédents personnels d'affections thyroïdiennes. Un contrôle clinique et biologique [y compris un dosage de la TSH ultrasensible (TSHus)] doit être réalisé avant le traitement chez tous les patients. La surveillance doit se poursuivre pendant le traitement, à intervalles de 6 mois, et pendant plusieurs mois après son arrêt. Cette précaution est particulièrement importante chez les patients âgés. Chez les patients ayant des antécédents indiquant un risque accru de dysfonction thyroïdienne, une surveillance régulière est recommandée. Mesurer les taux sériques de TSHus si l'on suspecte une dysfonction thyroïdienne.

L'amiodarone contient de l'iode et peut donc interférer avec la fixation de l'iode radioactif. Les tests de fonction thyroïdienne (T3 libre, T4 libre, TSHus) restent néanmoins interprétables. L'amiodarone inhibe la conversion périphérique de la lévothyroxine (T4) en tri-iodothyronine (T3) et peut induire des modifications biochimiques isolées (augmentation des taux sériques de T4 libre, taux de T3 libre légèrement diminués, voire normaux) chez les patients cliniquement euthyroïdiens. Dans ces situations, il n'y a aucune raison d'interrompre le traitement par amiodarone en l'absence de signes cliniques ou de signes biologiques supplémentaires (TSHus) d'une maladie thyroïdienne.

Hypothyroïdie

Suspecter une hypothyroïdie en présence des signes cliniques suivants : prise de poids, intolérance au froid, activité réduite, bradycardie excessive. Le diagnostic est étayé par une augmentation des taux sériques de TSHus et une réponse TSH excessive à la TRH. Les taux de T3 et T4 peuvent être faibles. Le retour à l'euthyroïdie s'obtient généralement dans les 3 mois suivant l'interruption du traitement. Dans les situations potentiellement fatales, le traitement par amiodarone peut être poursuivi en association avec la lévothyroxine. La dose de lévothyroxine est ajustée en fonction des taux de TSH.

Hyperthyroïdie

Une hyperthyroïdie peut survenir pendant le traitement par amiodarone ou jusqu'à plusieurs mois après son arrêt. Les signes cliniques devant alerter le médecin sont : perte de poids, asthénie, agitation, augmentation de la fréquence cardiaque, apparition d'arythmies, angor, insuffisance cardiaque congestive. Le diagnostic est étayé par une diminution des taux sériques de TSHus, une élévation des taux de T3 et une réduction de la réponse TSH à la TRH (hormone de libération de la thyrotropine). Une élévation des taux de T3 inverse peut également survenir.

Interrompre le traitement en cas d'hyperthyroïdie. Une récupération clinique survient généralement en quelques mois, mais des cas sévères, parfois d'issue fatale, ont été signalés. La récupération clinique précède la normalisation des tests de la fonction thyroïdienne.

Des cures de médicaments antithyroïdiens ont été utilisées pour le traitement d'une hyperactivité thyroïdienne sévère ; au début, l'administration de doses élevées peut s'avérer nécessaire. Ce traitement n'est pas toujours efficace et l'administration concomitante d'une dose élevée d'un corticostéroïde (p. ex. 1 mg/kg de prednisolone) peut s'avérer nécessaire pendant plusieurs semaines.

Affections oculaires (voir rubrique 4.8)

La survenue d'une vision floue ou d'une altération de la vision impose la réalisation rapide d'un examen ophtalmique complet, incluant un examen du fond d'œil. L'apparition d'une neuropathie optique et/ou d'une névrite optique nécessite l'interruption du traitement par amiodarone en raison du risque d'évolution vers la cécité. Sauf en cas de survenue d'une vision floue ou d'une altération de la vision, un examen ophtalmologique annuel est recommandé.

Affections hépatobiliaires (voir rubrique 4.8)

L'amiodarone peut être associée à divers effets hépatiques, notamment : cirrhose, hépatite, ictère et insuffisance hépatique. Il est conseillé de contrôler la fonction hépatique, en particulier les taux de transaminases, avant le traitement puis tous les six mois.

Au début du traitement, une élévation (parfois isolée) des taux sériques de transaminases (1,5 à 3 fois les valeurs normales) peut survenir. Le retour à la normale de ces taux peut s'observer après une réduction de la dose ou parfois de manière spontanée.

Des cas isolés d'affections hépatiques aiguës, s'accompagnant d'une élévation des taux sériques de transaminases et/ou d'un ictère, peuvent survenir ; interrompre le traitement dans ces situations.

Des cas de maladie hépatique chronique ont été signalés. Des anomalies des tests biologiques, parfois minimales (taux de transaminases 1,5 à 5 fois plus élevés par rapport aux valeurs normales) ou l'observation de signes cliniques (hépatomégalie éventuelle) pendant plus de 6 mois durant le traitement doivent suggérer ce diagnostic. Une surveillance de routine de la fonction hépatique est donc conseillée. Les anomalies cliniques et biologiques régressent généralement à l'arrêt du traitement, mais des cas fatals ont été signalés. Les résultats histologiques peuvent évoquer une hépatite pseudo-alcoolique mais ils peuvent être variables et inclure la cirrhose.

Même si la littérature ne mentionne aucun cas de potentialisation des effets indésirables hépatiques par l'alcool, il faut conseiller aux patients de modérer leur consommation d'alcool pendant le traitement par Amiodarone AB.

Affections du système nerveux (voir rubrique 4.8)

L'amiodarone peut induire une neuropathie périphérique sensorimotrice et/ou une myopathie. Ces deux affections peuvent être sévères même si une récupération, parfois incomplète, survient généralement dans les quelques mois suivant l'interruption du traitement par amiodarone.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (voir rubrique 4.8)

L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux non productive peut être associée à une toxicité pulmonaire (pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie alvéolaire/interstitielle ou fibrose, pleurésie, bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique). Les signes cliniques peuvent inclure une dyspnée (pouvant être sévère et inexplicable par l'état cardiaque), une toux non productive et une altération de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). L'apparition de l'affection est généralement lente mais elle peut évoluer rapidement. Alors que la majorité des cas ont été mentionnés au cours d'une thérapie à long terme, quelques cas sont survenus peu après le début du traitement.

Avant le début du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation clinique soignée et la réalisation d'une radiographie de thorax doit être envisagée. Pendant le traitement, si l'on suspecte une toxicité pulmonaire, ces examens doivent être répétés et complétés par des tests de la fonction pulmonaire, avec si possible, une mesure du facteur de transfert. Les anomalies radiologiques initiales peuvent être difficiles à distinguer d'une congestion veineuse pulmonaire. La toxicité pulmonaire était généralement réversible en cas d'interruption précoce du traitement par amiodarone, avec ou sans corticothérapie. La disparition des symptômes cliniques survient en quelques semaines et est suivie d'une amélioration plus lente des images radiologiques et de la fonction pulmonaire. L'état de certains patients peut s'aggraver malgré l'interruption du traitement par Amiodarone AB.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané (voir rubrique 4.8)

Avertir les patients qu'ils doivent éviter l'exposition au soleil et utiliser des mesures de protection pendant le traitement, car les patients sous Amiodarone AB peuvent devenir trop sensibles au soleil. Cette hypersensibilité peut persister plusieurs mois après l'interruption du traitement par Amiodarone AB. Dans la plupart des cas, les symptômes se limitent à des picotements, une sensation de brûlure et un érythème au niveau de la peau exposée au soleil, mais des réactions phototoxiques sévères s'accompagnant d'une formation de vésicules peuvent également survenir.

Réactions bulleuses sévères

Réactions cutanées menaçant le pronostic vital ou même fatales : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir rubrique 4.8). Si des signes ou symptômes de SSJ ou NET (p. ex. éruption cutanée progressive s'accompagnant souvent de vésicules ou de lésions muqueuses) apparaissent, interrompre immédiatement le traitement par amiodarone.

Interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5)

L'utilisation concomitante d'amiodarone est déconseillée avec les médicaments suivants : bêtabloquants, antagonistes du calcium réduisant la fréquence cardiaque (vérapamil, diltiazem), laxatifs stimulants pouvant induire une hypokaliémie.

Une augmentation des taux plasmatiques de flécaïnide a été mentionnée en cas d'administration simultanée d'amiodarone. Réduire la dose de flécaïnide en conséquence et surveiller étroitement le patient.

Amiodarone AB 200 mg contient du lactose monohydraté

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Amiodarone AB 200 mg contient du sodium

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

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

Interactions pharmacodynamiques

- Médicaments induisant des torsades de pointes ou un allongement de l'intervalle QT

- Médicaments induisant des torsades de pointes

L'association avec les médicaments suivants, qui induisent un allongement de l'intervalle QT, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) en raison du risque accru de torsades de pointes ; par exemple :

- Médicaments antiarythmiques de classe Ia, p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide
- Médicaments antiarythmiques de classe III, p. ex. sotalol, brétylium
- Érythromycine par voie intraveineuse, cotrimoxazole ou pentamidine en injection
- Certains antipsychotiques, p. ex. chlorpromazine, thioridazine, fluphénazine, pimozide, halopéridol, amisulpiride et sertindole
- Lithium et antidépresseurs tricycliques, p. ex. doxépine, maprotiline, amitriptyline
- Certains antihistaminiques, p. ex. terfénadine, astémizole, mizolastine
- Antipaludiques, p. ex. quinine, méfloquine, chloroquine, halofantrine
- Moxifloxacine

Médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT

L'administration concomitante d'amiodarone et de médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (p. ex. clarithromycine) nécessite une évaluation soigneuse des risques et bénéfices potentiels pour chaque patient, car le risque de torsades de pointes peut augmenter et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter un éventuel allongement de l'intervalle QT.

L'utilisation concomitante d'amiodarone et de fluoroquinolones doit être évitée (l'utilisation concomitante de moxifloxacine est contre-indiquée). De rares cas d'allongement de l'intervalle QT, avec ou sans torsades de pointes, ont été signalés chez des patients prenant simultanément de l'amiodarone et des fluoroquinolones (voir rubrique 4.3).

- Médicaments réduisant la fréquence cardiaque ou induisant des troubles de l'automatisme ou de la conduction

L'association avec les médicaments suivants est déconseillée :

- Bêtabloquants et antagonistes du calcium réduisant la fréquence cardiaque (diltiazem, vérapamil) ; un renforcement des propriétés chronotropes négatives et un ralentissement de la conduction peuvent survenir.
- Médicaments susceptibles d'induire une hypokaliémie :

L'association avec les médicaments suivants est déconseillée.

- Laxatifs stimulants pouvant induire une hypokaliémie et augmentant donc le risque de torsades de pointes ; d'autres types de laxatifs doivent être utilisés.

La prudence est de rigueur en cas d'association avec les médicaments suivants, qui peuvent également induire une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie, p. ex. : diurétiques, corticostéroïdes par voie systémique, tétracosactide, amphotéricine par voie intraveineuse.

En cas d'hypokaliémie, prendre des mesures correctrices et surveiller l'intervalle QT. En cas de torsades de pointes, ne pas administrer de médicaments antiarythmiques ; un stimulateur cardiaque peut être mis en place et du magnésium par voie IV peut être utilisé.

- Anesthésie générale

Il est conseillé d'être prudent chez les patients subissant une intervention sous anesthésie générale ou recevant une oxygénothérapie à haute dose.

Des complications potentiellement graves ont été signalées chez des patients sous amiodarone au cours d'une anesthésie générale : bradycardie ne répondant pas à l'atropine, hypotension, troubles de la conduction, diminution du débit cardiaque.

Quelques cas de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, parfois d'issue fatale et survenant le plus souvent juste après l'intervention chirurgicale, ont été observés. Une interaction possible avec une concentration élevée en oxygène peut en être la cause.

Effet d'amiodarone sur d'autres médicaments

L'amiodarone et/ou son métabolite, la déséthylamiodarone, inhibent le CYP1A1, le CYP1A2, le CYP3A4, le CYP2C9, le CYP2D6 et la glycoprotéine P, et peuvent dès lors augmenter l'exposition à leurs substrats.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, des interactions peuvent être observées pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par amiodarone.

Substrats de la glycoprotéine P (P-gP)

L'amiodarone est un inhibiteur de la P-gp. On s'attend à ce que l'administration concomitante de substrats de la P-gp induise une augmentation de l'exposition à ces substances.

Digitaliques

L'administration d'Amiodarone AB à un patient déjà sous digoxine induira une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine et provoquera donc les signes et symptômes associés à des taux élevés de digoxine. D'un point de vue clinique, il est recommandé de surveiller les paramètres biologiques et l'ECG, et la posologie de la digoxine doit être réduite de moitié. Un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculoventriculaire est également possible.

Dabigatran

En raison du risque d'hémorragie, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre simultanément l'amiodarone avec le dabigatran. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie du dabigatran conformément à sa notice scientifique.

Substrats du CYP 2C9

L'amiodarone induit une élévation des concentrations plasmatiques des anticoagulants oraux (coumariniques) et de la phénytoïne suite à une inhibition du CYP 2C9.

- Coumariniques

L'association de warfarine et d'amiodarone peut majorer l'effet de l'anticoagulant oral et donc augmenter le risque de saignements. Il est nécessaire de contrôler plus fréquemment les taux de prothrombine (INR) et d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par amiodarone et après son arrêt.

- Phénytoïne

L'association de la phénytoïne avec l'amiodarone peut entraîner un surdosage se traduisant par des signes neurologiques. Une surveillance clinique est requise et les doses de phénytoïne doivent être réduites dès que des signes de surdosage apparaissent ; les taux plasmatiques de phénytoïne doivent être mesurés.

Substrats du CYP P450 3A4

En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'amiodarone, un inhibiteur du CYP 3A4, leurs concentrations plasmatiques peuvent augmenter, ce qui peut induire une éventuelle augmentation de leur toxicité :

- Ciclosporine : les taux plasmatiques de ciclosporine peuvent jusqu'à doubler en cas d'utilisation concomitante avec l'amiodarone. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de ciclosporine pour maintenir les concentrations plasmatiques dans l'intervalle thérapeutique.
- Statines : le risque de toxicité musculaire augmente en cas d'administration concomitante d'amiodarone avec des statines métabolisées par le CYP 3A4, telles que la simvastatine,

l'atorvastatine et la lovastatine. En cas d'administration concomitante d'amiodarone, il est recommandé d'utiliser une statine qui n'est pas métabolisée par le CYP 3A4.

- Autres médicaments métabolisés par le CYP 3A4 : lidocaïne, sirolimus, tacrolimus, sildénafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine et colchicine.

Substrats du CYP 2D6

Flécaïnide

Étant donné que le flécaïnide est principalement métabolisé par le CYP 2D6, en inhibant cette enzyme, l'amiodarone peut induire une augmentation des taux plasmatiques de flécaïnide ; il est conseillé de réduire de 50% la dose de flécaïnide et de surveiller étroitement le patient en vue de détecter les éventuels effets indésirables. Dans cette situation, il est fortement recommandé de surveiller les taux plasmatiques de flécaïnide.

Autres interactions médicamenteuses avec Amiodarone AB

La co-administration d'amiodarone avec des régimes contenant du sofosbuvir ou en association avec un autre agent antiviral à action directe contre le VHC (tel que le daclatasvir ou le lédipasvir) n'est pas recommandée car elle peut entraîner une bradycardie symptomatique sévère. Utiliser uniquement si aucune autre alternative n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée lorsque ce médicament est administré avec le sofosbuvir seul ou en association avec le daclatasvir ou le lédipasvir (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Effet d'autres substances sur Amiodarone AB

Les inhibiteurs du CYP3A4 et les inhibiteurs du CYP2C8 sont susceptibles d'inhiber le métabolisme de l'amiodarone et d'augmenter son exposition.

Il est recommandé d'éviter l'utilisation d'inhibiteurs du CYP 3A4 pendant le traitement par amiodarone.

Le jus de pamplemousse inhibe le CYP450 3A4 et peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone. La consommation de jus de pamplemousse est à éviter pendant un traitement oral par amiodarone.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On manque d'expérience concernant la sécurité d'administration de l'amiodarone pendant la grossesse. L'amiodarone et la N-déméthylamiodarone traversent la barrière placentaire et les concentrations atteintes chez l'enfant correspondent à 10-25% des concentrations plasmatiques maternelles. Les complications les plus fréquentes sont notamment un retard de croissance, une naissance prématurée et une altération de la fonction thyroïdienne chez le nouveau-né. Une hypothyroïdie, une bradycardie et un allongement de l'intervalle QT ont été observés chez les nouveau-nés. Dans certains cas, une hypertrophie de la thyroïde ou un souffle cardiaque ont été signalés. Le taux de malformations ne semble pas augmenter. La possibilité d'anomalies cardiaques doit néanmoins être envisagée. En raison de la quantité d'iode présente dans amiodarone, des effets sur la thyroïde du fœtus sont possibles. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Amiodarone AB 200 mg comprimés ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité, p. ex. en cas de survenue d'arythmies menaçant le pronostic vital.

Femmes en âge de procréer

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, les femmes en âge de procréer doivent attendre au moins 6 mois après la fin du traitement avant de planifier une grossesse, afin d'éviter que l'enfant ne soit exposé au médicament au début de la grossesse.

Allaitement

On a constaté que la substance active et le métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel. Si le traitement est nécessaire pendant l'allaitement ou si l'amiodarone a été utilisée pendant la grossesse, l'allaitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Le traitement par amiodarone a été associé à une épididymite chez l'homme. Au cours d'études réalisées chez le rat, une réduction de la fertilité a été observée.

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

L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être altérée chez les patients présentant des symptômes cliniques d'affections oculaires induites par l'amiodarone.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare :

- Anémie hémolytique
- Anémie aplasique
- Thrombocytopénie

Fréquence indéterminée :

- Neutropénie
- Agranulocytose

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :

- Réaction anaphylactique, choc anaphylactique

Affections endocriniennes

Fréquent :

- Hypothyroïdie
- Hyperthyroïdie, parfois fatale

Très rare :

- Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée :

- Diminution de l'appétit

Affections psychiatriques

Fréquent :

- Diminution de la libido

Fréquence indéterminée :

- Délire
- Hallucinations

Affections du système nerveux

Fréquent :

- Tremblements extrapyramidaux, régressant généralement après une réduction de la dose ou l'interruption du traitement
- Cauchemars
- Troubles du sommeil

Peu fréquent :

- Neuropathie périphérique sensorimotrice et/ou myopathie, généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Très rare :

- Ataxie cérébelleuse, régressant généralement après une réduction de la dose ou l'interruption du traitement
- Hypertension intracrânienne bénigne
- Céphalées
- Vertiges

Fréquence indéterminée :

- Parkinsonisme
- Parosmie

Affections oculaires

Très fréquent :

- Micro-dépôts cornéens, se limitant généralement à la zone située sous la pupille et uniquement discernables au cours de l'examen à la lampe à fentes. Ils peuvent être associés à la perception de halos colorés en cas de lumière éblouissante ou à une vision floue. Les micro-dépôts cornéens sont constitués de dépôts lipidiques complexes et sont réversibles à l'arrêt du traitement. Ces dépôts sont considérés comme essentiellement bénins et ne nécessitent pas l'interruption du traitement par amiodarone.

Très rare :

- Neuropathie/névrite optique pouvant évoluer vers la cécité (voir rubrique 4.4).

Affections cardiaques

Fréquent :

- Bradycardie, généralement modérée et liée à la dose

Peu fréquent :

- Apparition ou aggravation d'arythmies, parfois suivies d'un arrêt cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.5)
- Troubles de la conduction (bloc sino-auriculaire, bloc AV de degrés variés) (voir rubrique 4.4)

Très rare :

- Bradycardie marquée ou arrêt sinusal chez les patients ayant une dysfonction du nœud sinusal et/ou chez les patients âgés

Fréquence indéterminée :

- Torsades de pointes

Affections vasculaires

Très rare :

- Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent :

- Toxicité pulmonaire [pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie alvéolaire/interstitielle ou fibreuse, pleurésie, bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP)], parfois fatale (voir rubrique 4.4)

Très rare :

- Bronchospasme chez les patients ayant une insuffisance respiratoire sévère, en particulier chez les patients asthmatiques, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, parfois d'issue fatale et survenant le plus souvent juste après l'intervention chirurgicale (interaction possible avec une concentration élevée en oxygène) (*voir rubriques 4.4 et 4.5*).

Fréquence indéterminée :

- Hémorragie pulmonaire (quelques cas d'hémorragie pulmonaire ont été signalés, mais leur fréquence exacte est indéterminée)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent :

- Affections gastro-intestinales bénignes (nausées, vomissements, dysgueusie), survenant généralement au cours du traitement initial et disparaissant après une réduction de la dose

Fréquent :

- Constipation

Peu fréquent :

- Sécheresse buccale

Fréquence indéterminée :

- Pancréatite (aiguë)

Affections hépatobiliaires

Très fréquent :

- Augmentation isolée et généralement modérée (1,5 à 3 fois les valeurs normales) des taux sériques de transaminases, survenant au début du traitement. Les taux peuvent se normaliser après une réduction de la dose ou même de manière spontanée.

Fréquent :

- Affections hépatiques aiguës s'accompagnant de taux sériques élevés de transaminases et/ou d'un ictère, parfois fatales, incluant l'insuffisance hépatique

Très rare :

- Affection hépatique chronique (hépatite pseudo-alcoolique, cirrhose), parfois fatale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent :

- Photosensibilité (*voir rubrique 4.4*)

Fréquent :

- En cas de traitement prolongé par des doses quotidiennes élevées, pigmentations gris ardoise ou bleutées de la peau exposée au soleil, en particulier au niveau du visage ; ces pigmentations disparaissent lentement après l'arrêt du traitement.
- Eczéma

Très rare :

- Érythème pendant la cure de radiothérapie
- Éruptions cutanées, généralement non spécifiques
- Dermatite exfoliative
- Alopécie

Fréquence indéterminée :

- Urticaire

- Réactions cutanées sévères : nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatite bulleuse, syndrome DRESS (hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée :

- Syndrome lupique

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare :

- Orchi-épididymite
- Impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée :

- Granulome, y compris granulome de la moelle osseuse

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée :

- Dysfonctionnement primaire du greffon après une transplantation cardiaque (voir rubrique 4.4)

Description de certains effets indésirables

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de bloc cardiaque ont été observés en cas d'utilisation concomitante d'amiodarone avec le sofosbuvir utilisé seul ou en association avec le lédirasvir ou le daclatasvir, et/ou avec d'autres médicaments réduisant la fréquence cardiaque.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES ; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

On dispose de peu d'informations concernant le surdosage aigu d'amiodarone par voie orale. Quelques cas de bradycardie sinusale, de bloc cardiaque, de tachycardie ventriculaire, de torsades de pointes, d'insuffisance circulatoire et d'atteinte hépatique ont été rapportés.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. En plus des mesures générales de soutien, un lavage gastrique peut être réalisé pour réduire l'absorption. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance et si une bradycardie survient, des bêta-adrénergiques ou du glucagon peuvent être administrés. Des crises de tachycardie ventriculaire spontanément résolutive peuvent également survenir. En raison de la pharmacocinétique de l'amiodarone, une surveillance adéquate et prolongée du patient, en particulier de sa fonction cardiaque, est recommandée. L'amiodarone et ses métabolites ne sont pas dialysables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-arythmiques, classe III, code ATC : C01BD01

Le chlorhydrate d'amiodarone est un antiarythmique.

L'amiodarone ralentit la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale. Elle augmente la période réfractaire au niveau auriculaire, nodal et ventriculaire, mais ne modifie pas la conduction intraventriculaire. Elle induit également un ralentissement de la conduction et un allongement des périodes réfractaires dans les voies auriculoventriculaires accessoires.

L'amiodarone exerce des effets anti-adrénérgiques (alpha- et bêtabloquant non compétitif). Elle inhibe les effets métaboliques et biochimiques des catécholamines sur le cœur et inhibe l'ATP-ase activée par Na^+ et K^+ .

L'amiodarone a des effets anti-ischémiques et hémodynamiques. Elle induit une réduction modérée de la résistance périphérique et diminue la fréquence cardiaque, ce qui mène à une réduction de la consommation d'oxygène. Elle induit une augmentation du débit coronaire suite à un effet direct sur le muscle lisse des artères myocardiques. Le débit cardiaque se maintient suite à une diminution de la pression aortique et de la résistance périphérique.

Une analyse univariée (EMIAT) a suggéré que la mortalité toutes causes confondues est réduite sous traitement par amiodarone chez les patients présentant une fraction d'éjection inférieure à 30%, avec des arythmies à l'examen Holter initial, chez les patients sous traitement bêtabloquant et chez ceux ayant une fréquence cardiaque initialement augmentée.

Population pédiatrique

Aucune étude pédiatrique contrôlée n'a été réalisée.

Dans les études publiées, la sécurité de l'amiodarone a été évaluée chez 1 118 patients pédiatriques souffrant d'arythmies variées. Les doses suivantes ont été utilisées au cours des études cliniques pédiatriques.

Voie orale

- Dose de charge : 10 à 20 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours (ou 500 mg/m²/jour si la dose est exprimée par mètre carré)
- Dose d'entretien : utiliser la posologie efficace minimale; en fonction de la réponse individuelle, elle peut se situer entre 5 et 10 mg/kg/jour (ou 250 mg/m²/jour si la dose est exprimée par mètre carré)

Si nécessaire, une thérapie concomitante par voie orale peut être instaurée à la dose de charge habituelle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'amiodarone se lie fortement aux protéines et sa demi-vie plasmatique est généralement de l'ordre de 50 jours. Une importante variabilité interindividuelle est néanmoins possible ; chez certains patients, une demi-vie inférieure à 20 jours et une demi-vie supérieure à 100 jours ont été mentionnées. Des doses élevées d'amiodarone (par exemple 600 mg/jour) doivent être administrées initialement pour atteindre au plus vite des taux tissulaires efficaces. En raison de la longue demi-vie du médicament, une dose d'entretien de seulement 200 mg/jour, voire moins, suffit généralement. Un temps suffisant doit s'écouler pour atteindre un nouvel équilibre de distribution entre les ajustements de la dose.

La longue demi-vie est une garantie précieuse pour les patients présentant des arythmies potentiellement fatales, car l'omission occasionnelle de doses n'influence pas de manière significative la protection offerte par l'amiodarone.

Aucune étude pédiatrique contrôlée n'a été réalisée. Les données publiées limitées disponibles concernant les patients pédiatriques n'indiquent aucune différence par rapport aux adultes.

L'amiodarone est principalement métabolisée par le CYP3A4 ainsi que par le CYP2C8. L'amiodarone et son métabolite, la déséthylamiodarone, ont le potentiel d'inhiber *in vitro* les CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 et 2C8. L'amiodarone et la déséthylamiodarone ont également le potentiel d'inhiber certains transporteurs tels que la P-gp et le

transporteur de cations organiques (OCT2) (une étude montre une augmentation de 1,1 % de la concentration de la créatine (un substrat de l'OCT2)). Des données *in vivo* décrivent les interactions de l'amiodarone avec les substrats du CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 et de la P-gp.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude d'une durée de 2 ans portant sur la carcinogénicité chez le rat, l'amiodarone a causé une augmentation des tumeurs vésiculaires de la thyroïde (adénomes et/ou carcinomes) dans les deux sexes aux expositions pertinentes du point de vue clinique. Les résultats des tests de mutagénicité étant négatifs, un mécanisme épigénétique plutôt que génotoxique est proposé pour ce type d'induction de tumeur. Chez la souris, on n'a pas observé de carcinome, mais on a observé une hyperplasie vésiculaire thyroïdienne dose-dépendante. Ces effets sur la thyroïde chez le rat et la souris sont très probablement dus aux effets de l'amiodarone sur la synthèse et/ou la libération des hormones thyroïdiennes. La pertinence de ces résultats pour l'être humain est faible.

Au cours d'études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat, l'amiodarone a induit des effets délétères potentiels sur la fertilité et le développement postnatal. Aux doses cliniquement pertinentes, l'amiodarone était toxique pour l'embryon mais n'était pas tératogène chez le rat et le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Povidone (K-30)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Amiodarone AB sont disponibles sous plaquettes opaques, blanches en PVC-aluminium et en flacons opaques, blancs en PEHD munis d'un bouchon opaque, blanc en polypropylène.

Présentations :

Plaquettes : 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 et 100 comprimés

Flacons : 250 et 500 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Plaquette : BE490151

Flacon : BE490160

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

Date de première autorisation : 04/03/2016

Date de renouvellement de l'autorisation : 17/06/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2022

Date d'approbation: 04/2025