

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amiodarone EG 200 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de chlorhydrate d'amiodarone.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 74,35 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés blancs, ronds, convexes, présentant une barre de cassure sur une face et un diamètre de 11 mm.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des tachycardies supraventriculaires: ralentissement de la fréquence cardiaque ou retour au rythme sinusal. Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires, par exemple fibrillation auriculaire et flutter auriculaire. Tout patient présentant une fibrillation auriculaire depuis plus de 48 heures et traité par amiodarone, doit être au préalable mis sous anticoagulants, sauf s'il existe une contre-indication à ces derniers, (voir rubrique 4.4).

Traitement et prévention des récurrences de troubles du rythme cardiaque jonctionnel: tachycardies jonctionnelles par rythme réciproque, troubles du rythme liés au Wolff-Parkinson-White.

Extrasystoles invalidantes avec des conséquences hémodynamiques délétères qu'elles soient d'origine atriale, jonctionnelle ou ventriculaire, en cas d'échec ou de contre-indication des thérapeutiques classiques.

#### N.B.:

La forme orale est indiquée en première intention chez les patients présentant une cardiopathie ischémique sous-jacente ou une fonction ventriculaire gauche diminuée. Dans les autres cas correspondant à l'indication, Amiodarone EG peut être utilisé en deuxième intention; il est conseillé de l'utiliser lorsque le traitement classique s'est révélé insuffisant, inefficace ou contre-indiqué.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Dans la plupart des cas, le schéma posologique suivant peut être conseillé:

La dose initiale est d'habitude de 3 comprimés par jour; dès qu'une amélioration suffisante se manifeste – c.à.d. généralement après 1 à 2 semaines – la posologie sera réduite progressivement à la dose minimale d'entretien qui sera, si possible, de 1 comprimé par jour. Si cette dose s'avère

## Résumé des caractéristiques du produit

insuffisante, elle sera augmentée par paliers de 100 ou 200 mg (1/2 ou 1 comprimé) jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité.

Il peut arriver que dans des cas sévères et rebelles, il soit nécessaire d'administrer une dose initiale supérieure à 3 comprimés par jour; elle peut être de 4 à 5 comprimés par jour pendant de courtes périodes et sous surveillance électrocardiographique.

Pour obtenir plus rapidement l'effet thérapeutique – c.à.d. atteindre une concentration suffisante dans le tissu cardiaque sur une période plus courte – certains préconisent une dose initiale de 6 comprimés par jour pendant trois à quatre jours.

Un traitement discontinu (5 jours de traitement par semaine, weekend stop) a été préconisé et est possible étant donné que l'effet thérapeutique persiste pendant un certain temps.

### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

En cas d'insuffisance rénale, il n'y a pas lieu de réduire la posologie car l'élimination du produit par voie rénale est négligeable.

### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Si un traitement par amiodarone s'impose chez un patient souffrant d'insuffisance hépatique, la posologie sera aussi faible que possible et adaptée en fonction des taux sanguins.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'amiodarone chez les enfants n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites sous les rubriques 5.1 et 5.2.

## Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être administrés en une, deux ou trois prises par jour avec un peu de liquide, pendant ou à la fin du repas.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à l'iode.
- Troubles fonctionnels de la thyroïde.
- Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, maladie du nœud sinusal sans pacemaker (risque d'arrêt sinusal), troubles sévères de la conduction auriculo-ventriculaire sauf si un pacemaker a été placé.
- Administration en concomitance avec des médicaments susceptibles d'entraîner des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).
- Grossesse, sauf cas exceptionnels (voir rubrique 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- En raison de la présence de lactose dans la préparation, Amiodarone EG est contreindiqué chez les patients qui souffrent de déficience en lactase, de galactosémie ou d'un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

On cherchera toujours à appliquer la posologie minimale d'entretien pour minimiser les effets indésirables et, s'ils surviennent, hâter leur disparition après la réduction de la posologie ou après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables sont généralement dose-dépendants.

## Résumé des caractéristiques du produit

### Surveillance:

Avant d'instaurer un traitement par amiodarone par voie orale, il est recommandé de réaliser un ECG et de mesurer le potassium sérique. En cours de traitement, il est recommandé de surveiller les transaminases et l'ECG.

En outre, l'amiodarone pouvant induire une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie, il est recommandé, en particulier chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles thyroïdiens, de réaliser un contrôle clinique et biologique (TSH ultrasensible) avant de commencer l'administration d'amiodarone. Ce contrôle doit être réalisé pendant le traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt. Un dosage de la TSH ultrasensible (TSHu) est obligatoire en cas de suspicion d'un trouble thyroïdien et peut motiver une étude de la fonction thyroïdienne.

En particulier dans le cadre de l'administration chronique d'antiarythmiques, des cas d'augmentation du seuil de défibrillation ventriculaire et/ou du seuil de stimulation des pacemakers ou des défibrillateurs implantables ont été observés, ce qui pourrait influencer leur efficacité. Il est donc conseillé de contrôler à plusieurs reprises le fonctionnement de ces auxiliaires médicaux, avant et pendant le traitement par amiodarone.

### Sur le plan cardiologique:

Chez les patients traités par amiodarone, des modifications spécifiques de l'électrocardiogramme peuvent être observées. Il s'agit d'un allongement de l'intervalle QT avec morphologie particulière de l'onde T crochetée, associée parfois à une onde U ample et large. Ces modifications de l'électrocardiogramme qui pourraient rendre difficile l'interprétation des tracés, ne constituent pas des signes d'intoxication par amiodarone mais traduisent simplement l'imprégnation du myocarde par l'amiodarone.

Toutefois, un allongement très marqué de l'intervalle QT peut être le signe d'une posologie trop élevée qu'il y a lieu de réduire, ou d'une éventuelle hypokaliémie associée, à détecter par un ionogramme sanguin, et peut être signe annonciateur d'une bradycardie sévère, de troubles de la conduction avec rythme idioventriculaire ou même de tachycardie atypique ventriculaire (torsades de pointes), surtout chez les patients âgés et/ou chez les patients traités par d'autres antiarythmiques associés. Si tel est le cas, le traitement doit être suspendu.

L'apparition de nouvelles arythmies ou l'aggravation des arythmies traitées, avec parfois une issue fatale, a été rapportée. Il est important mais difficile de faire la différence entre un manque d'efficacité du produit et un effet pro-arythmogène, associé ou non à une détérioration de la fonction cardiaque. Les effets pro-arythmogènes sont plus rares avec l'amiodarone qu'avec les autres antiarythmiques et apparaissent généralement en présence de facteurs qui allongent l'intervalle QT comme en cas de certaines associations de médicaments et/ou de troubles électrolytiques (voir rubriques 4.5 et 4.8). Malgré l'allongement de l'intervalle QT, l'amiodarone a une faible activité torsadogénique.

Dans de très rares cas, une insuffisance cardiaque modérée ou manifeste préexistante peut s'accroître; dans ces cas, il convient d'adapter le traitement par tonocardiaques et/ou diurétiques pour corriger l'insuffisance (voir rubrique 4.5).

Le ralentissement modéré de la fréquence cardiaque, expression clinique d'un des mécanismes d'action d'amiodarone, peut éventuellement donner lieu à une bradycardie plus ou moins marquée, en particulier chez le sujet âgé ou encore chez le patient digitalisé. Il convient donc de surveiller l'évolution de la fréquence cardiaque chez ces patients.

Une réduction de la fréquence cardiaque diurne en dessous de 45 à 50 battements par minute impose la suspension provisoire du traitement jusqu'au retour à une fréquence cardiaque d'environ 60 battements par minute. Toujours en raison de l'effet bradycardisant du produit, l'amiodarone ne sera pas administré conjointement à un bêtabloquant ou à un anticalcique bradycardisant, que ce soit chez les patients sans pacemaker présentant un bloc sino-auriculaire ou chez les patients avec des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Toutefois, il a été montré que chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou ayant fait un infarctus à risque d'arythmie sévère, ou encore chez les patients souffrant d'une cardiopathie

## Résumé des caractéristiques du produit

ischémique dilatée, l'association de l'amiodarone et d'un  $\beta$ -bloquant pouvait exercer une action synergique bénéfique, ce qui n'empêche pas évidemment une surveillance méticuleuse du rythme cardiaque.

L'amiodarone doit être arrêtée en cas d'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré, d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc bifasciculaire.

### Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC.

L'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par sofosbuvir qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance cardiaque comme indiqué ci-dessus doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par sofosbuvir.

Tous les patients qui reçoivent l'amiodarone en association avec des traitements contenant du sofosbuvir doivent être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

### Sur le plan de la coagulation:

Tout patient présentant une fibrillation auriculaire depuis plus de 48 heures et traité par amiodarone, doit être au préalable mis sous anticoagulants, sauf s'il existe une contre-indication à ces derniers.

### Sur le plan endocrinologique (fonction thyroïdienne):

Des cas d'hyper- ou hypothyroïdie peuvent survenir pendant un traitement par amiodarone ou plusieurs mois après son arrêt. Par conséquent, il est conseillé d'effectuer à intervalles réguliers un contrôle de la fonction thyroïdienne et il convient de poursuivre la surveillance pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement (voir également rubrique 4.8).

Au niveau des recherches biochimiques: étant donné l'apport iodé d'Amiodarone EG et l'élimination très lente du produit, le taux de PBI (Protein Bound Iodine) restera élevé et la fixation thyroïdienne de l'iode<sup>131</sup> faible ou nulle pendant la durée du traitement et plusieurs mois après son interruption. Par conséquent, il convient d'utiliser les tests fonctionnels spécifiques: dosage de T3 et de T4 par méthode radio-immunologique et, en particulier, le dosage de la TSHu (TSH ultra-sensible).

L'amiodarone inhibe la conversion périphérique de la thyroxine (T4) en tri-iodothyronine (T3) et peut donc donner lieu à des modifications biochimiques isolées chez les patients cliniquement euthyroïdiens: augmentation de la T4 libre dans le sérum, avec des taux sériques de T3 libre légèrement diminués voire normaux. On observe également une élévation de la reverse T3. Dans de tels cas, il n'y a aucune raison d'arrêter l'administration d'amiodarone.

Les meilleurs tests de dépistage sont:

- pour une hyperthyroïdie: dosage de la T3 (augmentation) et de la TSHu (diminution)
- pour une hypothyroïdie: dosage de la TSHu (augmentation)

## Résumé des caractéristiques du produit

A l'examen clinique, il faudra rechercher systématiquement les symptômes d'hyperthyroïdie, qui sont souvent discrets (perte de poids, apparition d'arythmies, insuffisance cardiaque, survenue d'angine). Toute suspicion d'hyperthyroïdie doit inciter à pratiquer un dosage de la TSHu et peut motiver une étude de la fonction thyroïdienne.

La diminution de la TSHu permet de confirmer le diagnostic. En cas d'hyperthyroïdie, le traitement doit être interrompu. De ce fait, la guérison clinique est la plupart du temps amorcée en quelques semaines mais elle dure quelques mois: la guérison clinique précède la normalisation des tests de fonction thyroïdienne. Les formes sévères, avec un tableau clinique de thyrotoxicose et parfois une issue fatale, requièrent un traitement en urgence; le traitement doit être adapté au cas par cas: antithyroïdiens (qui ne sont peut-être pas toujours efficaces), corticoïdes,  $\beta$ -bloquants.

En case de survenue d'hyperthyroïdie au cours du traitement par amiodarone, il faut se souvenir que l'action bradycardisante du produit peut plus ou moins masquer la tachycardie observée classiquement dans cette affection.

Une hypothyroïdie peut également apparaître. Il faut envisager systématiquement ce diagnostic en cas de signaux d'alarme souvent discrets: prise de poids, intolérance au froid, diminution de l'activité, bradycardie excessive par rapport à l'effet escompté de l'amiodarone.

Toute suspicion d'hypothyroïdie doit inciter à doser la TSHu.

Une augmentation marquée de la TSHu suggère le diagnostic. L'arrêt du traitement entraîne, endéans 1 à 3 mois, un retour à l'euthyroïdie. Dans les situations potentiellement fatales, le traitement par amiodarone peut être poursuivi en l'associant à une supplémentation en L-thyroxine, la TSHu étant utilisée comme guide posologique. La surveillance doit être poursuivie pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

### Sur le plan pulmonaire:

L'apparition d'une dyspnée d'effort et/ou de toux souvent sèche, isolée ou associée à une altération de l'état général (fatigue, amaigrissement, fièvre légère), peut être liée à une toxicité pulmonaire comme une pneumopathie interstitielle et impose un contrôle radiologique (une angiographie pulmonaire est formellement déconseillée) (voir également rubrique 4.8).

L'arrêt immédiat de l'amiodarone entraîne habituellement la régression des troubles pulmonaires. Une corticothérapie associée peut être éventuellement proposée. Les signes cliniques disparaissent habituellement en trois ou quatre semaines, l'amélioration radiologique et de la fonction pulmonaire étant toutefois plus lente (plusieurs mois).

De très rares cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de l'administration intraveineuse d'amiodarone. Si l'on suspecte ce diagnostic, une radiographie du thorax doit être pratiquée. Le traitement par amiodarone doit être réévalué puisque la pneumopathie interstitielle est généralement réversible s'il y a arrêt précoce de l'amiodarone et une corticothérapie sera envisagée.

De très rares cas de complications respiratoires sévères (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) avec parfois une évolution fatale ont été observés, le plus souvent immédiatement après une intervention chirurgicale; une interaction avec une concentration élevée d'oxygène a été suggérée (voir également rubriques 4.5 et 4.8).

### Sur le plan hépatique:

Un suivi strict des fonctions hépatiques (transaminases) est recommandé dès l'instauration du traitement par amiodarone ainsi qu'en cours de traitement.

Des troubles hépatiques aigus (y compris une insuffisance hépatocellulaire sévère ou une insuffisance hépatique parfois fatale) ainsi que des troubles hépatiques chroniques peuvent apparaître (voir rubrique 4.8).

La dose d'amiodarone doit donc être réduite ou le traitement arrêté lorsque les transaminases sont supérieures à trois fois les valeurs normales. Les signes cliniques et biologiques de troubles hépatiques chroniques dus à l'administration d'amiodarone orale peuvent être minimes (hépatomégalie, augmentation des transaminases de 1,5 à 5 fois les valeurs normales) et réversibles à l'arrêt du traitement, des cas fatals ont été toutefois rapportés.

Sur le plan neuromusculaire:

L'amiodarone peut donner lieu à des neuropathies périphériques sensorimotrices et/ou des myopathies. Il y a habituellement guérison dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement mais elle peut parfois être incomplète (voir rubrique 4.8).

Sur le plan ophtalmologique:

Un examen ophtalmologique régulier est conseillé si la dose d'entretien est élevée. En cas de vue trouble ou de diminution de la vision, un examen ophtalmologique comprenant un fond d'œil doit rapidement être réalisé. S'il y a apparition d'une neuropathie optique et/ou d'une névrite optique, l'administration d'amiodarone doit être arrêtée en raison d'un risque de progression vers la cécité (voir rubrique 4.8).

Sur le plan dermatologique:

Pour éviter la photosensibilisation, il faut recommander au patient d'éviter autant que possible l'exposition répétée ou prolongée à la lumière solaire et de prendre des mesures de protection pendant le traitement.

Réactions bulleuses sévères et réactions cutanées menaçant la vie ou même dans certains cas avec issue fatale: le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (TEN) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Si des symptômes ou signes de SJS, TEN (p. ex. éruption cutanée progressive souvent avec des vésicules ou lésions des muqueuses) se présentent, le traitement par amiodarone doit être arrêté immédiatement.

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.

Anesthésie:

En cas d'intervention chirurgicale, il faut prévenir l'anesthésiste que le patient reçoit de l'amiodarone (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité de l'amiodarone n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. C'est pourquoi, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants.

Excipients

Les comprimés contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

##### **Interactions pharmacodynamiques:**

Les médicaments induisant des torsades de pointes ou allongeant l'intervalle QT

*Médicaments induisant des torsades de pointes*

Médicaments entraînant des torsades de pointes (voir rubrique 4.3) sont contre-indiqués, notamment:

- les antiarythmiques, tels que ceux de la classe Ia, le sotalol, le bépridil

## Résumé des caractéristiques du produit

- les médicaments non antiarythmiques tels que la vincamine, certains neuroleptiques, l'érythromycine IV, la cisapride et le pentamidine en administration parentérale en raison d'une augmentation du risque de torsades de pointes potentiellement létales.

### *Médicaments allongeant l'intervalle QT*

L'administration concomitante d'amiodarone et de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT requiert une évaluation minutieuse des risques et bénéfices éventuels chez chaque patient car le risque de torsades de pointes peut augmenter (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être surveillés pour détecter un allongement de l'intervalle QT (ECG).

Il faut éviter l'utilisation des fluoroquinolones chez les patients qui reçoivent de l'amiodarone.

### Médicaments réduisant le rythme cardiaque ou provoquant des troubles de l'automatisme ou de la conduction

#### *Associations déconseillées:*

Bêta-bloquants et antagonistes calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) du fait de possibles troubles de l'automatisme (bradycardie excessive) et de la conduction cardiaque.

Même si l'association aux  $\beta$ -bloquants présente aussi le risque d'une bradycardie excessive et de ce fait est en principe à déconseiller, il a été montré qu'elle pouvait être bénéfique dans certaines situations cliniques (voir rubrique 4.4).

### Médicaments pouvant entraîner de l'hypokaliémie

#### *Associations déconseillées:*

Laxatifs stimulants du fait du risque d'hypokaliémie avec augmentation du risque de torsades de pointes; utiliser un autre type de laxatif.

#### *Associations nécessitant des précautions d'emploi:*

- Diurétiques hypokaliémants seuls ou associés.
- Utilisation systémique de corticoïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes), tétracosactide.
- Amphotéricine B (voie I.V.).

Il est nécessaire de prévenir l'hypokaliémie (et si besoin de la corriger), de contrôler l'intervalle QT et, en cas de torsades de pointes, de ne pas administrer d'antiarythmiques (placer un pacemaker ventriculaire; éventuellement administrer du sulfate de magnésium par voie intraveineuse).

### Anesthésie générale, oxygénothérapie:

Des complications potentiellement sévères ont été rapportées lors de l'association d'amiodarone à des anesthésiques généraux: bradycardie résistant à l'atropine, hypotension, troubles de la conduction, diminution du débit cardiaque.

De très rares cas de complications respiratoires sévères avec parfois évolution fatale ont été observés, le plus souvent immédiatement après une intervention chirurgicale ("syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte"); une augmentation possible de l'effet toxique de l'oxygène a été suggérée (voir également rubrique 4.5).

### **Effet de l'amiodarone sur les autres médicaments**

L'amiodarone et/ou son métabolite, la déséthylamiodarone, inhibent le CYP3A4, le CYP2C9, le CYP2D6 et la glycoprotéine P, et peuvent augmenter l'exposition aux substrats de ces derniers. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, des interactions peuvent être observées pendant plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.

### Substrats de la glycoprotéine P

## Résumé des caractéristiques du produit

L'amiodarone est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). On s'attend à ce que l'administration concomitante avec des substrats de la P-gp ait pour résultat une augmentation de l'exposition à ces derniers.

### Digitaliques:

Des troubles de l'automatisme (bradycardie excessive) et de la conduction auriculo-ventriculaire (action synergique) peuvent se produire; avec, en cas d'utilisation de digoxine, une augmentation de la concentration plasmatique de digoxine en raison de la diminution de la clairance de la digoxine.

Une surveillance clinique de l'ecg et des paramètres biologiques (de la concentration sanguine de digoxine) s'impose.

### Dabigatran:

En raison d'un risque de saignement, la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante d'amiodarone et de dabigatran. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du dabigatran selon son libellé.

### Substrats du CYP2C9

L'amiodarone entraîne une augmentation des concentrations des substrats du CYP2C9, tels que la warfarine ou la phénytoïne, par inhibition du cytochrome P450 2C9.

### Anticoagulants oraux:

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:

Risque d'augmentation des taux plasmatiques de la phénytoïne avec signes de surdosage (en particulier neurologiques); le patient sera par conséquent cliniquement surveillé et la dose de phénytoïne sera réduite dès l'apparition de signes de surdosage; les taux plasmatiques de phénytoïne doivent être contrôlés.

### Substrats du CYP2D6

#### Flécaïnide:

Augmentation des taux plasmatiques de flécaïnide suite à l'inhibition du cytochrome P450 2D6. La dose de flécaïnide doit être adaptée.

### Substrats du CYP3A4

Si de tels médicaments sont administrés en même temps que l'amiodarone qui est un inhibiteur du CYP3A4, il peut y avoir augmentation de leur concentration plasmatique, que peut se solder par une éventuelle majoration de leur toxicité.

### Ciclosporine:

Risque d'augmentation des taux plasmatiques de ciclosporine par une diminution de la clairance de la ciclosporine: l'adaptation de la dose est nécessaire.

### Fentanyl:

Possibilité d'augmentation des effets pharmacologiques du fentanyl avec risque majoré de toxicité.

### Statines:

Le risque de toxicité musculaire (p. ex. rhabdomyolyse) est augmenté lorsque l'amiodarone est administrée en même temps que des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 telles que simvastatine, atorvastatine et lovastatine. Lors d'une administration concomitante d'amiodarone et d'une statine, il est conseillé d'utiliser une statine qui n'est pas métabolisée par le CYP3A4.

Résumé des caractéristiques du produit

Autres médicaments métabolisés par le CYP 3A4:

Lidocaïne, sirolimus, tacrolimus, sildénafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine.

**Effet d'autres produits sur l'amiodarone**

Les inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2C8 peuvent inhiber le métabolisme de l'amiodarone et donc augmenter l'exposition à cette dernière.

Il est recommandé d'éviter les inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. le jus de pamplemousse et certains médicaments) durant le traitement par amiodarone.

**Autres interactions médicamenteuses avec amiodarone**

L'administration concomitante d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique sévère. N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament avec l'amiodarone (voir rubrique 4.4).

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse

En raison de ses effets sur la thyroïde du fœtus, l'amiodarone est contre-indiquée chez les femmes enceintes, sauf si ses avantages sont supérieurs aux risques.

La planification d'une grossesse chez une femme traitée par amiodarone est une occasion de réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. En cas d'interruption, le traitement doit être arrêté suffisamment longtemps avant la conception vu la lente élimination du produit.

Allaitement

L'amiodarone et la déséthylamiodarone sont excrétées dans le lait maternel en quantité significative. L'amiodarone ne sera donc pas administrée pendant l'allaitement.

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

Sur base des données de sécurité concernant l'amiodarone, il n'y a pas d'indice d'un effet de l'amiodarone sur l'aptitude à conduire de véhicules et à utiliser des machines.

**4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables ont été classés comme suit:

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 cardiaques:

*Fréquent:* bradycardie généralement modérée et dose-dépendante

*Peu fréquent:*

- Apparition d'une nouvelle arythmie ou aggravation de l'arythmie, parfois suivie d'un arrêt cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.5)
- Troubles de la conduction (bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire de degré différent) (voir rubrique 4.4)

*Très rare:*

- Aggravation de l'insuffisance cardiaque

## Résumé des caractéristiques du produit

- Bradycardie marquée ou arrêt sinusal chez des patients présentant un dysfonctionnement sinusal et/ou chez des sujets âgés

### *Fréquence indéterminée:*

- Torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5)

### Affections endocriniennes:

#### *Fréquent:*

- Hypothyroïdie (voir rubrique 4.4)
- Hyperthyroïdie pouvant parfois être fatale (voir rubrique 4.4)

#### *Très rare:*

- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

### Affections oculaires:

#### *Très fréquent:*

- Microdépôts cornéens consistant en dépôts de lipides complexes. Ils sont généralement asymptomatiques et réversibles dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt du traitement. A la dose de 1 à 2 comprimés par jour, surtout s'ils sont administrés de manière discontinue, les dépôts restent limités au tiers inférieur de la cornée et n'ont pas de conséquences fonctionnelles. A partir de 3 comprimés par jour administrés de manière continue, la fréquence des dépôts est très élevée et il y a un risque qu'ils s'étendent jusqu'à la zone prépuillaire avec troubles de la vision associés (essentiellement des halos colorés autour des sources lumineuses ou une vision trouble et une éventuelle diminution de l'acuité visuelle).

#### *Très rare:*

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

### Affections gastro-intestinales:

#### *Très fréquent:*

- Des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements, dysgueusie) apparaissent habituellement au début du traitement et disparaissent lors de la réduction des doses

#### *Fréquent:*

- Constipation

#### *Peu fréquent:*

- Bouche sèche

#### *Fréquence indéterminée:*

- Pancréatite (aiguë)

### Affections hépatobiliaires:

#### *Très fréquent:*

- Augmentations isolées et généralement modérées (1,5 à 3 fois les valeurs normales) des transaminases au début du traitement. Le taux de transaminases se normalise après diminution des doses ou même spontanément.

#### *Fréquent:*

- Atteinte hépatique aiguë, avec taux élevé de transaminases et/ou ictère, y compris insuffisance hépatique avec parfois issue fatale.

#### *Très rare:*

- Atteinte hépatique chronique (hépatite pseudo-alcoolique, cirrhose) avec parfois issue fatale.

### Affections du système immunitaire:

#### *Fréquence indéterminée:*

- Œdème angioneurotique (œdème de Quincke)
- Réaction anaphylactique, choc anaphylactique

### Investigations:

#### *Très rare:*

- Augmentation du taux de créatinine sérique

### Troubles du métabolisme et de la nutrition:

## Résumé des caractéristiques du produit

### *Fréquence indéterminée:*

- Perte d'appétit

### Affections du système nerveux:

#### *Fréquent:*

- Tremblements extrapyramidaux, troubles du sommeil, cauchemars

#### *Peu fréquent:*

- Neuropathies périphériques sensorimotrices et (ou) myopathies, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement (voir également rubrique 4.4)

#### *Très rare:*

- Ataxie cérébelleuse, céphalées, hypertension intracrânienne bénigne (pseudo-tumeur cérébrale)

#### *Fréquence indéterminée:*

- Parkinsonisme, parosmie

### Affections psychiatriques:

#### *Fréquent :*

- Diminution de la libido

#### *Fréquence indéterminée :*

- Délire (y compris confusion), hallucinations

### Affections des organes de reproduction et du sein:

#### *Très rare:*

- Epididymite, impuissance

#### *Fréquence indéterminée:*

- Diminution de la libido

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

#### *Fréquent:*

- Toxicité pulmonaire (pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie ou fibrose alvéolaire/interstitielle, pleurite, pneumopathie organisée avec bronchiolite oblitérante (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia ou 'BOOP')), avec parfois issue fatale (voir également rubrique 4.4).

#### *Très rare:*

- Le syndrome "Acute Respiratory Distress Syndrome" ou ARDS chez l'adulte, avec parfois évolution fatale, a été rapporté, le plus souvent immédiatement après une intervention chirurgicale (une interaction possible avec des concentrations élevées d'oxygène a été suggérée comme cause) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Des bronchospasmes ont été signalés chez des patients présentant une insuffisance respiratoire sévère, plus particulièrement chez les patients asthmatiques

#### *Fréquence indéterminée:*

- Hémorragie pulmonaire

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

#### *Très fréquent:*

- Photosensibilité (voir également rubrique 4.4)

#### *Fréquent:*

- Eczéma
- Pigmentation lilas ou gris ardoise de la peau en cas de traitement prolongé à hautes doses quotidiennes. Ces pigmentations disparaissent lentement après l'arrêt du traitement.

#### *Très rare:*

- Erythème post-radiothérapique
- Eruption cutanée habituellement peu spécifique
- Dermate exfoliative
- Alopécie

#### *Fréquence indéterminée:*

## Résumé des caractéristiques du produit

- Urticaire
- Réactions cutanées sévères telles que syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)/ syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)

### Affections vasculaires:

*Très rare:*

- Vasculite

### Affections musculo-squelettiques et systémiques:

*Fréquence indéterminée:*

- Syndrome lupique

### 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)

### 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:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Surdosage**

Il y a peu d'informations concernant le surdosage aigu d'amiodarone par voie orale. Quelques cas de bradycardie, de bloc cardiaque, de tachycardie ventriculaire, de torsades de pointes, d'insuffisance circulatoire et de lésions hépatiques ont été rapportés. Ces cas nécessitent une hospitalisation du patient.

Lors de l'évaluation des effets d'un surdosage, on tiendra notamment compte de la variabilité de la résorption orale, de la lente élimination du produit et des associations éventuelles à d'autres médicaments, tels que les préparations à base de digitaliques, les diurétiques et d'autres antiarythmiques. Des mesures adéquates doivent être prises en fonction du tableau clinique. En dehors des mesures classiques (lavage gastrique, contrôle électrocardiographique), on peut, en cas de bradycardie intense et/ou de rythme idioventriculaire, faire appel à des bêta-adréno-stimulants ou à un pacemaker.

L'amiodarone et ses métabolites ne sont pas dialysables.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: antiarythmiques; code ATC: C01BD01

#### *a. Propriétés antiarythmiques*

## Résumé des caractéristiques du produit

- Allongement de la phase 3 du potentiel d'action de la fibre myocardique, résultant essentiellement d'une diminution du courant potassique (classe III de Vaughan-Williams).
- Effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal et par frein intrasinusal; cet effet ne serait pas antagonisé par l'atropine.
- Ralentissement de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale. Cet effet est d'autant plus marqué que le rythme est plus rapide.
- Allongement des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique au niveau auriculaire, nodal et ventriculaire.
- Ralentissement de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculo-ventriculaires.

### *b. Propriétés anti-ischémiques*

- Diminution de la consommation d'oxygène par chute modérée des résistances périphériques et réduction de la fréquence cardiaque.
- Inhibition non spécifique des effets  $\alpha$ -et  $\beta$ -adrénergiques.
- Augmentation modérée du débit coronaire.
- Diminution de la contractilité myocardique, uniquement observée après injection intraveineuse directe (d'une dose supérieure à 5 mg/kg chez des personnes avec un myocarde sain et d'une dose plus faible en cas de myocarde altéré préexistant). Lors d'une administration perorale, l'effet inotrope négatif n'est pas significatif.
- Maintien du débit cardiaque par diminution de la pression aortique et des résistances périphériques.

### *c. Autres caractéristiques*

Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, l'amiodarone est particulièrement indiquée lorsque les arythmies (voir rubrique 4.1) compliquent une cardiopathie sous-jacente, par exemple: angor ou insuffisance coronarienne sévère (propriété anti-angineuse et anti-ischémique de l'amiodarone); insuffisance cardiaque (faible impact de l'amiodarone sur la contractilité myocardique).

Deux études ont été effectuées chez des patients à haut risque de mort rythmique du fait, soit d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, soit de troubles du rythme ventriculaire non soutenus (documentés par Holter).

Les résultats ont montré une diminution significative de la mortalité due aux troubles du rythme.

L'impact de l'amiodarone sur la mortalité globale n'a pas été significatif.

### Population pédiatrique

Aucune étude pédiatrique contrôlée n'a été effectuée.

Dans des études publiées, la sécurité de l'amiodarone a été évaluée chez 1118 patients pédiatriques présentant plusieurs arythmies. Lors des essais cliniques pédiatriques, les doses suivantes ont été utilisées.

Par voie orale

- Dose de charge: 10 à 20 mg/kg/jour durant 7 à 10 jours (ou 500 mg/m<sup>2</sup>/jour, si exprimé en mètres carrés).
- Dose d'entretien: la posologie effective minimale doit être utilisée; en fonction de la réponse individuelle, la dose peut varier de 5 à 10 mg/kg/jour (ou 250 mg/m<sup>2</sup>/jour, si exprimé en mètres carrés).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La biodisponibilité du produit varie de 25 à 85% avec une moyenne de 50 à 60%.

### Distribution

## Résumé des caractéristiques du produit

L'amiodarone est une molécule à affinité tissulaire marquée qui s'accumule dans les tissus notamment musculaires et adipeux et les organes fortement perfusés comme les poumons, le foie et le cœur. Il en va de même pour, la déséthylamiodarone, métabolite qui s'accumule également dans ces tissus.

### Biotransformation

L'amiodarone est métabolisée principalement par le CYP3A4 et CYP2C8 (voir rubrique 4.5). *In vitro*, l'amiodarone et son métabolite, la déséthylamiodarone, peuvent inhiber le CYP1A1, le CYP1A2, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP3A4, le CYP2A6, le CYP2B6 et le CYP2C8. L'amiodarone et la déséthylamiodarone peuvent aussi inhiber certains transporteurs, tels que la P-gp et le transporteur de cations organiques (OCT2) (1 étude montre une augmentation de 1,1% de la concentration de la créatinine, un substrat de l'OCT2). Les données *in vivo* décrivent les interactions de l'amiodarone sur les substrats du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2D6 et de la P-gp.

Etant une molécule iodée, l'amiodarone subit une désiodation modérée: lors de la prise de 200 mg/jour, il y a apport de 6 mg d'iode par 24 h, que l'on retrouve dans les urines sous forme d'iode.

### Élimination

La demi-vie d'élimination de l'amiodarone est longue et représente une grande variabilité interindividuelle (20 à 100 jours); l'élimination complète peut donc s'étaler sur 3 à 12 mois. La déséthylamiodarone, qui joue très probablement aussi un rôle dans l'activité et les effets indésirables du traitement par amiodarone, a une demi-vie d'élimination également longue.

L'élimination rénale de l'amiodarone est négligeable.

### Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique

A l'état d'équilibre ("steady-state"), les taux sanguins considérés comme thérapeutiques sont de l'ordre de 0,5 à 2,5 mg/l; les taux de 0,8 à 1,5 mg/l représentent généralement la meilleure balance bénéfique/risque.

En raison de la longue demi-vie d'élimination, l'effet thérapeutique se maintient pendant plusieurs jours à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

### Population pédiatrique

Aucune étude pédiatrique contrôlée n'a été effectuée. D'après le nombre limité de données publiées disponibles sur les patients pédiatriques, aucune différence n'a été observée par rapport aux adultes.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Lors d'une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, l'amiodarone a entraîné une augmentation du cancer folliculaire de la thyroïde (adénomes et/ou carcinomes) chez les deux sexes à des expositions cliniquement pertinentes. Les résultats au niveau de la mutagénicité étant négatifs, l'on propose un mécanisme plutôt épigénétique que génotoxique pour ce type d'induction de tumeurs. Chez la souris, aucun carcinome n'a été observé, mais une hyperplasie folliculaire de la thyroïde dose-dépendante a été constatée. Ces effets sur la thyroïde chez le rat et la souris sont tout probablement dus aux effets de l'amiodarone sur la synthèse et/ou la libération d'hormones thyroïdiennes. La signification de ces résultats pour l'homme est peu importante.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose

Amidon de maïs

Povidone

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Résumé des caractéristiques du produit

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

5 ans.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

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

Emballage de 60 ou 100 comprimés (plaquettes).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE145731

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

Date de première autorisation: 07 décembre 1988.

Date de dernier renouvellement: 23 janvier 2006

**10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 08/2024