ANSM - Mis à jour le : 20/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMIODARONE TEVA 200 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'amiodarone..... 200,00 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : 50.00 mg de Lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention des récidives des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitorage ;
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes ;
- tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ;
- fibrillations ventriculaires.

Traitement des tachycardies supraventriculaires :

Ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement d'attaque

Le schéma posologique habituel est de 3 comprimés par jour, pendant 8 à 10 jours.

Dans certains cas le traitement d'attaque a pu faire appel à des posologies supérieures (4 à 5 comprimés par jour), toujours sur des périodes brèves et sous surveillance électrocardiographique.

Traitement d'entretien

Rechercher la dose minimale efficace, variable selon les patients, de ½ comprimé par jour (1 comprimé tous les deux jours) à 2 comprimés tous les jours.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- bradycardie sinusale et blocs sino-auriculaires non appareillés ;
- maladie du sinus non appareillée (risque d'arrêt sinusal) ;
- troubles conductifs auriculoventriculaires de haut degré non appareillés ;
- hyperthyroïdie en raison de sa possible aggravation par l'amiodarone ;
- hypersensibilité connue à l'iode ou à l'amiodarone ou à l'un des excipients ;
- les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse ;
- allaitement ;
- en association avec :
- les médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone) :
    - les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
    - les antiarythmiques de classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide),
    - autres médicaments tels que : arsénieux, bépridil, cisapride, citalopram, escitalopram, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV (voir rubrique 4.5) ;
- le télaprévir ;

- le cobicistat.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Effets cardiaques

- Un ECG doit être pratiqué avant l'initiation du traitement.

- Le ralentissement de la fréquence cardiaque peut être plus accentué chez les malades âgés.

- Sous amiodarone, l'électrocardiogramme est modifié. Cette modification « cordaronique » consiste en un allongement de QT traduisant l'allongement de la repolarisation, avec éventuellement l'apparition d'une onde U ; c'est un signe d'imprégnation thérapeutique et non de toxicité.

- La survenue sous traitement d'un bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou 3ème degré, d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc bifasciculaire doit faire arrêter le traitement. Un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré doit faire renforcer la surveillance.

- La survenue d'un nouveau trouble du rythme ou l'aggravation d'un trouble du rythme préexistant et traité, a été rapportée (voir rubrique 4.8).

- Un tel effet arythmogène est possible en particulier en présence de facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QT tels que certaines associations médicamenteuses et/ou l'existence d'une hypokaliémie (voir rubriques 4.5 et 4.8). Le risque d'induire des torsades de pointes sous amiodarone apparaît moindre à degré égal d'allongement de l'intervalle qu'avec d'autre anti-arythmiques.

Manifestations thyroïdiennes

- La présence d'iode dans la molécule fausse certains tests thyroïdiens (fixation de l'iode radioactif, PBI) ; néanmoins, un bilan thyroïdien est toujours possible (T3, T4, TSHus).

- L'amiodarone peut entraîner des anomalies thyroïdiennes, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de troubles thyroïdiens. Un dosage de la TSH est recommandé chez tous les patients avant le début du traitement puis régulièrement au cours du traitement et plusieurs mois après son arrêt et en cas de suspicion clinique de dysthyroïdie (voir rubrique 4.8).

Manifestations pulmonaires

L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux sèche isolée ou associée à une altération de l'état général, doit faire évoquer une toxicité pulmonaire telle qu'une pneumopathie interstitielle et impose un contrôle radiologique (voir rubrique 4.8).

Manifestations hépatiques

La surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée en début de traitement puis de façon régulière au cours du traitement par l'amiodarone (voir rubrique 4.8).

Manifestations neuromusculaires

L'amiodarone peut provoquer des neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes et des myopathies (voir rubrique 4.8).

Manifestations oculaires

En cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique complet incluant un fond d'œil doit être rapidement pratiqué. L'arrêt de l'amiodarone est requis en cas d'apparition d'une neuropathie ou névrite optique due à l'amiodarone en raison d'un risque potentiel d'évolution vers la cécité (voir rubrique 4.8).

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou pouvant être d'évolution fatale peuvent survenir. Si des symptômes ou signes évocateurs de ces syndromes apparaissent (comme une éruption cutanée évolutive avec des bulles ou des lésions des muqueuses), le traitement par l'amiodarone doit être immédiatement arrêté.

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 quand l'amiodarone est utilisée en association avec le sofosbuvir en association avec un autre antiviral (DAA) agissant directement sur le virus de l'hépatite C (HCV), tels que daclatasvir, simeprevir, ou ledipasvir.

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 des médicaments contenant du 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 débuter un traitement par des médicaments contenant du sofosbuvir seul ou en association avec d'autres DAA.

Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone en association avec des médicaments 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.

Liées à l'amiodarone

L'association (voir rubrique 4.5) avec :

- les bêta-bloquants autres que le sotalol (association contre-indiquée), et l'esmolol (association nécessitant des précautions d'emploi),

- le vérapamil et le diltiazem,

ne sera envisagée que dans la prévention des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital.

La prise d'amiodarone est déconseillée avec la ciclosporine, le diltiazem (voie injectable) et le vérapamil (voie injectable), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine et pentamidine),

certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol), les fluoroquinolones (autres que lévofloxacine et moxifloxacine), les laxatifs stimulants, la méthadone, et le fingolimod (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

- Perturbations électrolytiques, en particulier hypokaliémie : il est important de prendre en compte les situations pouvant être associées à une hypokaliémie, cette dernière pouvant favoriser la survenue d'effets proarythmiques.
    - L'hypokaliémie sera corrigée avant l'administration d'amiodarone.
- Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont liés le plus souvent à une surcharge médicamenteuse ; on les évitera ou on minimisera leur importance en recherchant avec soin la posologie minimum d'entretien.
- On conseillera, pendant le traitement, de ne pas s'exposer au soleil ou de s'en protéger.
- Chez l'enfant, la tolérance et l'efficacité de l'amiodarone n'ont pas été évaluées par des essais cliniques contrôlés.
- En raison de l'augmentation possible du seuil de défibrillation et/ou de stimulation des défibrillateurs cardiaques implantables ou des pacemakers, il est recommandé de contrôler ce seuil avant et à plusieurs reprises après la mise en route d'un traitement par amiodarone ainsi que lors de toute modification de la posologie.

Anesthésie

Avant chirurgie, l'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par amiodarone.

Le traitement chronique par amiodarone est susceptible de s'additionner, en termes d'effets indésirables, au risque hémodynamique des anesthésiques généraux ou locaux. Ils concernent, en particulier, les effets bradycardisants et hypotenseurs, la baisse du débit cardiaque et des troubles de la conduction.

Par ailleurs, quelques cas de détresse respiratoire aiguë ont été observés dans les suites immédiates d'interventions chirurgicales chez les patients traités par amiodarone. En conséquence, une surveillance étroite est recommandée lors de la ventilation artificielle de ces patients (voir rubrique 4.8).

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

Le DPG est une complication potentiellement mortelle de la transplantation cardiaque qui se manifeste par un dysfonctionnement gauche, droit ou biventriculaire survenant dans les 24 premières heures suivant la chirurgie de transplantation, et pour lequel il n'existe aucune cause secondaire identifiable (voir rubrique 4.8). Un DPG grave peut être irréversible.

Pour les patients figurant sur la liste d'attente d'une transplantation cardiaque, il convient d'utiliser un autre médicament antiarythmique dès que possible avant la greffe.

Liées aux excipients

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.

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

Médicaments antiarythmiques

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, , des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques etc.

Effets de l'amiodarone sur d'autres médicaments

L'amiodarone et/ou son métabolite, la deséthylamiodarone, inhibe le CYP1A, le CYP1A2, le CYP3A4, le CYP2C9, le CYP2D6 et la glycoprotéine P, et peut augmenter l'exposition de leurs substrats.

En raison de la longue durée d'action de l'amiodarone, ces interactions peuvent être observées pendant plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.

Effets d'autres médicaments sur l'amiodarone

Les inhibiteurs du CYP3A4 et CYP2C8 peuvent potentiellement inhiber le métabolisme de l'amiodarone et augmenter son exposition.

Il est recommandé d'éviter les inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple le jus de pamplemousse et certains médicaments) au cours d'un traitement par amiodarone.

Associations contre-indiquées

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone, voir associations déconseillées),

+ Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),

+ Antiarythmiques de classe III (dofétilide, ibutilide, sotalol),

+ Autres médicaments tels que : arsénieux, bépridil, cisapride, citalopram, escitalopram, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV

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

+ Télaprévir

Troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque avec risque de bradycardie excessive.

+ Cobicistat

Risque de majoration des effets indésirables de l'amiodarone par diminution de son métabolisme.

Associations déconseillées

+ Sofosbuvir

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

+ Substrats du CYP3A4

L'amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4, pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.

+ Ciclosporine

Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine, par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque d'effets néphrotoxiques.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de la ciclosporine pendant le traitement par l'amiodarone.

+ Diltiazem injectable

Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire.

Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG continue.

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique.

Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

+ Vérapamil injectable

Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire.

Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG continue.

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, pentamidine)

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

Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)

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

+ Méthadone

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

+ Fluoroquinolones autres que lévofloxacine et moxifloxacine (associations contre indiquées)

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

+ Laxatifs stimulants

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Fidaxomicine

Augmentation des concentrations plasmatiques de la fidaxomicine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Substrats de la P-gp

L'amiodarone est un inhibiteur de la P-gp. La co-administration avec des substrats de la P-gp peut entraîner une augmentation de leur exposition.

+ Digitaliques

Dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire.

En cas d'utilisation de la digoxine, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine.

Surveillance clinique et ECG, et s'il y a lieu, contrôler la digoxinémie et adapter la posologie de la digoxine.

+ Dabigatran

Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.

Dans l'indication post-chirurgicale : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.

+ Substrats du CYP2C9

L'amiodarone augmente les concentrations des substrats du CYP2C9 tels que les antivitamines K et la phénytoïne.

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.

+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)

Augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne avec signes de surdosage, en particulier neurologiques (diminution du métabolisme hépatique de la phénytoïne).

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie.

+ Substrats du CYP2D6

• Flécaïnide

L’amiodarone augmente les concentrations plasmatiques de la flécaïnide par inhibition du cytochrome CYP2D6. La posologie de la flécaïnide doit être ajustée.

+ Substrats du CYP3A4

L’amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques des substrats de ce cytochrome, pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.

• Statines (simvastatine, atorvastatine, lovastatine)

Le risque de toxicité musculaire (ex. rhabdomyolyse) est augmenté lors de l’administration concomitante d’amiodarone avec les statines métabolisées par le CYP3A4. Il est recommandé d’utiliser une autre statine non concernée par ce type d’interaction.• Tacrolimus

Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus par inhibition de son métabolisme par l’amiodarone.

Dosage des concentrations sanguines de tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de tacrolimus pendant l’association et à l’arrêt de l’amiodarone.

+ Lidocaïne

Risque d’augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d’effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l’amiodarone.

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Si besoin, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par amiodarone et après son arrêt.

• Autres molécules métabolisées par le CYP3A4 (sirolimus, sildénafil, midazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine, triazolam)

L’amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques de ces molécules pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.

+ Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol)

Troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol)

Troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque avec risque de bradycardie excessive.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
Surveillance clinique et ECG régulière.

+ Esmolol

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Diltiazem per os

Risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées.

Surveillance clinique et ECG.

+ Vérapamil per os

Risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées.

Surveillance clinique et ECG.

+ Certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine)

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), amphotéricine B (voie IV), glucocorticoïdes (voie générale), tétracosactide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Bradycardisants

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Orlistat

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'amiodarone et de son métabolite actif.

Surveillance clinique et, si besoin, ECG.

+ Tamsulosine

Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

+ Voriconazole

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par possible diminution du métabolisme de l'amiodarone.

Surveillance clinique et ECG, et adaptation éventuelle de la posologie de l'amiodarone.

Association à prendre en compte

+ Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

4.6. Fertilité, 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, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'amiodarone lorsqu'elle est administrée au premier trimestre de la grossesse.

La thyroïde fœtale commençant à fixer l'iode à partir de 14 semaines d'aménorrhée, aucun retentissement sur la thyroïde fœtale n'est attendu en cas d'administrations préalables.

Une surcharge iodée avec l'utilisation de ce produit passé ce terme, peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou même clinique (goitre).

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2ème trimestre.

Allaitement

L’amiodarone et son métabolite, ainsi que l’iode, passent dans le lait à des concentrations supérieures au plasma maternel. En raison du risque d’hypothyroïdie chez le nourrisson, l’allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés par système-organe et par fréquence selon les conventions suivantes :

Très fréquemment (? 10 %) ; fréquemment (? 1 %, 10 %) ; peu fréquemment (? 0,1 %, 1 %) ; rarement (? 0,01 %, 0,1 %) ; très rarement (0,01 %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections oculaires

Très fréquemment :

Micro-dépôts cornéens, quasiment constants chez l'adulte, restant habituellement localisés à l'aire sous-pupillaire et ne contre-indiquant pas la poursuite du traitement. Exceptionnellement, ils peuvent s'accompagner de perception de halos colorés en lumière éblouissante, ou de sensation de brouillard.

Constitués de dépôts lipidiques complexes, les micro-dépôts cornéens sont toujours entièrement réversibles à l'arrêt du traitement.

Très rarement :

Neuropathies optiques (névrite optique) avec flou visuel et baisse de la vision et œdème papillaire au fond d’œil. L’évolution peut se faire vers une réduction plus ou moins sévère de l’acuité visuelle. La relation avec l’amiodarone n’apparaît pas actuellement établie. Il est cependant recommandé, en l’absence d’autre étiologie manifeste, de suspendre le traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquemment :

Photosensibilisation. Il est conseillé de ne pas s'exposer au soleil (et, de façon générale, aux rayons ultraviolets) en cours de traitement.

Fréquemment :

Pigmentations cutanées, liliacées ou gris ardoisé, survenant pour des posologies quotidiennes élevées, prescrites pendant une longue période ; après arrêt du traitement, la disparition de ces pigmentations est lente (10 à 24 mois).

Très rarement :

- Erythème au cours de radiothérapies ;
- Rashs cutanés, généralement peu spécifiques ;
- Dermatite exfoliatrice, sans que la relation avec le produit paraisse nettement établie ;
- Alopécie.

Fréquence indéterminée :

- Eczéma ;
- Réactions cutanées sévères parfois fatales comme la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et le syndrome de Stevens-Johnson ;
- Dermatites bulleuses ;
- Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Affections endocriniennes

- Manifestations thyroïdiennes.

Très fréquemment :

En dehors de tout signe clinique de dysthyroïdie, une hormonémie thyroïdienne « dissociée » (augmentation de T4, T3 normale ou légèrement abaissée) ne justifie pas l'arrêt du traitement.

Fréquemment :

Les hypothyroïdies revêtent une forme classique : prise de poids, frilosité, apathie, somnolence ; l'élévation franche de la TSH signe le diagnostic. L'arrêt de l'administration entraîne le retour progressif à l'euthyroïdie dans un délai de 1 à 3 mois ; cet arrêt n'est pas impératif : si l'indication le justifie, l'amiodarone peut être poursuivie en associant une opothérapie substitutive à base de L-thyroxine, la TSH constituant un guide posologique.

Les hyperthyroïdies sont plus trompeuses : pauci-symptomatiques (léger amaigrissement inexpliqué, atténuation de l'efficacité antiangoreuse et/ou antiarythmique) ; formes psychiatriques du sujet âgé, voire thyréotoxicose.

L'effondrement de la TSH ultrasensible permet d'affirmer le diagnostic. L'arrêt de l'amiodarone est impératif : il suffit habituellement à amorcer, dans un délai de 3-4 semaines, la guérison clinique. Les cas graves pouvant entraîner le décès du patient, nécessitent une mise en route en urgence d'un traitement adapté.

Lorsque la thyréotoxicose est préoccupante, en elle-même ou du fait de son retentissement sur un équilibre myocardique précaire, l'efficacité inconstante des antithyroïdiens de synthèse conduit à préconiser une corticothérapie franche (1 mg/kg) et suffisamment prolongée (3 mois). Des cas d'hyperthyroïdies ont été rapportés jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.

- Autres affections endocriniennes

Très rares cas de SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) particulièrement en cas d'association avec des médicaments potentiellement inducteur d'hyponatrémie. Voir également la rubrique « investigations ».

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquemment :

Des cas de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire diffuse et de bronchiolite oblitérante organisée (BOOP), d'évolution parfois fatale, ont été rapportés. L'apparition d'une dyspnée d'effort ou d'une toux sèche, isolée ou associée à une altération de l'état général (fatigue, amaigrissement, fébricule) impose un contrôle radiologique et, le cas échéant, l'arrêt du traitement. Ces pneumopathies peuvent en effet évoluer en fibrose pulmonaire.

L'arrêt précoce de l'amiodarone, associé ou non à une corticothérapie, entraîne la régression des troubles. Les signes cliniques disparaissent habituellement en 3 ou 4 semaines, l'amélioration radiologique et fonctionnelle est plus lente (plusieurs mois).

Quelques cas de pleurésie, en règle générale associés aux pneumopathies interstitielles, ont été rapportés.

Très rarement :

- Bronchospasme plus particulièrement chez les patients asthmatiques ;
- Syndromes de détresse respiratoire aiguë, d'évolution parfois fatale, parfois immédiatement au décours d'un acte chirurgical (une possible interaction avec de fortes doses d'oxygène a été évoquée) (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Des cas d'hémorragie pulmonaire se manifestant parfois par des hémoptysies ont été rapportés. Ces manifestations pulmonaires apparaissent souvent associées à une pneumopathie à l'amiodarone.

Affections du système nerveux :

Fréquemment :

- Tremblements ou autres symptômes extra-pyramidaux ;
- Troubles du sommeil dont cauchemars ;
- Neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes.

Peu fréquemment :

- Myopathies.
- Les neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes et myopathies peuvent survenir seulement après quelques mois de traitement mais parfois après plusieurs années de traitement. Elles sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant cette récupération peut être incomplète, très lente et ne se manifester que plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Très rarement :

- Ataxie cérébelleuse ;
- Hypertension intracrânienne bénigne, céphalées. L'apparition de céphalées isolées impose la recherche d'une pathologie sous-jacente.

Fréquence indéterminée :

Syndrome parkinsonien, parosmie.

Affections hépatobiliaires

Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés ; ces cas ont été diagnostiqués par l'élévation des transaminases sériques. En effet, ont été rapportés :

Très fréquemment :

Elévation des transaminases, isolée et généralement modérée (1,5 fois à 3 fois la normale) régressant après réduction posologique, voire spontanément.

Fréquemment :

Atteinte hépatique aiguë avec hypertransaminasémie et/ou ictère, d'évolution parfois fatale, nécessitant l'arrêt du traitement.

Très rarement :

Atteinte hépatique chronique lors de traitements prolongés.

L'histologie est celle d'une hépatite pseudo-alcoolique. La discrétion du tableau clinique et biologique (hépatomégalie inconstante, hypertransaminasémie entre 1,5 et 5 fois la normale) justifie la surveillance régulière de la fonction hépatique.

Une hypertransaminasémie, même modérée, survenant après un traitement de plus de 6 mois doit faire évoquer le diagnostic d'atteinte hépatique chronique. Les troubles cliniques et biologiques régressent habituellement après arrêt du traitement. Quelques cas d'évolution irréversible ont été rapportés.

Affections cardiaques

Fréquemment :

Bradycardie généralement modérée, dose-dépendante.

Peu fréquemment :

Troubles de la conduction (blocs sino-auriculaires, blocs auriculoventriculaires de différents degrés).

Très rarement :

Bradycardie marquée, plus exceptionnellement arrêt sinusal, rapportés dans certains cas (dysfonctionnement sinusal, sujets âgés).

Fréquence indéterminée :

Torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Affections gastro-intestinales

Très fréquemment :

Troubles digestifs bénins (nausées, vomissements, dysgueusie) habituellement contemporains du traitement d'attaque et disparaissant avec la réduction de posologie.

Fréquence indéterminée :

Pancréatite/ pancréatite aiguë, sécheresse de la bouche, constipation.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rarement :

Epididymite. La relation avec le produit n'apparaît pas établie.

Affections vasculaires

Très rarement :

Vascularite.

Investigations

Rarement :

Rares hyponatrémies pouvant faire évoquer un SIADH.

Très rarement :

Atteinte rénale avec élévation modérée de la créatinine.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rarement :

Thrombopénie.

Fréquence indéterminée :

Neutropénie, agranulocytose.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :

Des cas d'angioedème et/ou d'urticaire ont été rapportés.

Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, voire choc.

Troubles généraux

Fréquence indéterminée :

Granulome, essentiellement rapporté au niveau de la moelle osseuse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée :

Diminution de l'appétit.

Affections psychiatriques

*Fréquemment :*Diminution de la libido.

Fréquence indéterminée :

Etat confusionnel, délire, hallucination.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée :

Syndrome lupique.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée :

Dysfonctionnement primaire du greffon potentiellement mortel après 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site Internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

L'ingestion aiguë de fortes doses d'amiodarone est peu documentée. Quelques cas de bradycardie sinusale, de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointe et d'atteinte hépatique ont été rapportés. Le traitement doit être symptomatique. Compte tenu de la cinétique du produit, une surveillance suffisamment prolongée, notamment cardiaque, est recommandée.

L'amiodarone et ses métabolites ne sont pas dialysables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIARYTHMIQUE CLASSE III, code ATC : C01BD01.

Propriétés antiarythmiques

- allongement de la phase 3 du potentiel d'action de la fibre cardiaque résultant essentiellement d'une diminution du courant potassique (classe III de Vaughan Williams) ;

- effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal. Cet effet n'est pas antagonisé par l'atropine ;

- propriétés antagonistes non compétitives alpha et bêta adrénergiques ;

- ralentissement de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale d'autant plus marqué que le rythme est plus rapide ;

- pas de modification de la conduction au niveau intra-ventriculaire ;

- augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique à l'étage auriculaire, nodal et ventriculaire ;

- ralentissement de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculo-ventriculaires.

Autres propriétés

- diminution de la consommation d'oxygène par chute modérée des résistances périphériques et réduction de la fréquence cardiaque ;

- augmentation du débit coronaire par effet direct sur la musculature lisse des artères myocardiques et maintien du débit cardiaque par diminution de la pression et des résistances périphériques et absence d'effet inotrope négatif.

Une méta-analyse regroupant treize études prospectives randomisées, contrôlées, incluant 6553 patients ayant un infarctus du myocarde récent (78 %) ou une insuffisance cardiaque chronique (22 %) a été pratiquée.

Le suivi moyen des patients variait entre 0,4 et 2,5 années. La posologie journalière d'entretien était en moyenne comprise entre 200 et 400 mg.

Cette méta-analyse a montré une réduction significative en faveur de l'amiodarone, de 13 % de la mortalité totale (IC95 % 0,78 - 0,99; P = 0,030) et de 29 % de la mortalité rythmique (IC95 % 0,59 - 0,85; P = 0,0003).

Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en prenant en compte l'hétérogénéité des études incluses (hétérogénéité liée principalement à la population sélectionnée, à la durée des suivis, à la méthodologie utilisée et aux résultats des études).

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été plus élevé dans le groupe amiodarone (41 %) que dans le groupe placebo (27 %).

Sept pour cent des patients sous amiodarone ont eu une hypothyroïdie, contre 1 % dans le groupe placebo. Une hyperthyroïdie a été dépistée chez 1,4 % des patients sous amiodarone contre 0,5 % dans le groupe placebo.

Une pneumopathie interstitielle est survenue chez 1,6 % des malades sous amiodarone contre 0,5 % dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez l'enfant. Dans les études publiées, la tolérance de l'amiodarone a été évaluée chez 1118 enfants présentant des arythmies variées.

Dans des essais cliniques pédiatriques, les doses suivantes ont été utilisées :

- traitement d'attaque : 10 à 20 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours (ou 500 mg/m^2/jour si la dose est exprimée en surface corporelle)

- traitement d'entretien : la dose minimale efficace doit être utilisée ; selon la réponse individuelle, celle-ci peut varier entre 5 et 10 mg/kg/jour (ou 250 mg/m^2/jour si la dose est exprimée en surface corporelle).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'amiodarone est une molécule à transit lent et à forte affinité tissulaire.

Sa biodisponibilité par voie orale varie selon les individus de 30 à 80 % (valeur moyenne 50 %). Après prise unique, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 7 heures. L'activité thérapeutique est obtenue, en moyenne, en une semaine (quelques jours à deux semaines).

La demi-vie de l'amiodarone est longue avec une grande variabilité inter-individuelle (20 à 100 jours). Pendant les premiers jours de traitement, le produit s'accumule dans la plupart des tissus de l'organisme, particulièrement dans le tissu adipeux. L'élimination apparaît au bout de quelques jours et le bilan entrée/sortie s'équilibre au bout d'une période d'un à quelques mois selon les individus.

Ces caractéristiques justifient l'emploi de doses de charge visant à créer rapidement l'imprégnation tissulaire nécessaire à l'activité thérapeutique.

Une partie de l'iode se détache de la molécule et on la retrouve dans les urines sous forme d'iodure; elle correspond à 6 mg/24 heures pour une prise quotidienne de 200 mg d'amiodarone. Le reste de la molécule, donc la plus grande partie de l'iode, est éliminée par voie fécale après passage par le foie.

L'élimination urinaire négligeable autorise l'utilisation du produit aux posologies usuelles chez l'insuffisant rénal.

Après arrêt du traitement, l'élimination se poursuit pendant plusieurs mois. La persistance d'une activité rémanente pendant dix jours à un mois doit être prise en considération.

L'amiodarone est principalement métabolisée par le cytochrome CYP3A4, mais également par le CYP2C8. L'amiodarone et son métabolite, la deséthylamiodarone, sont des inhibiteurs potentiels *in vitro* des cytochromes CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 et CYP2C8. L'amiodarone et la deséthylamiodarone peuvent aussi inhiber les protéines de transport telles que la P-gp et l'OCT2 (protéine de transporteur de cation organique). Une étude a en effet montré une augmentation de 1,1 % de la concentration en créatinine (un substrat de l'OCT2).

Les données *in vivo* décrivent une interaction de l'amiodarone avec les substrats des CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, et de la P-gp.

Population pédiatrique

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez l'enfant.

Selon les données publiées disponibles et limitées, aucune différence sur les paramètres pharmacocinétiques n'a été mise en évidence entre les adultes et les enfants.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, l'amiodarone a entraîné une augmentation du nombre des tumeurs folliculaires de la thyroïde (adénomes et/ou carcinomes) chez les rats des 2 sexes pour des expositions cliniquement pertinentes.

Les résultats des études de mutagénicité étant négatifs, l'hypothèse d'un mécanisme épigénétique plutôt que génotoxique est proposée pour expliquer l'induction de ce type de tumeur.

Chez la souris, si aucun carcinome n'a été observé, une hyperplasie dose-dépendante des follicules thyroïdiens a été cependant mise en évidence. Ces effets sur la thyroïde du rat et de la souris sont probablement dus aux effets de l'amiodarone sur la synthèse et/ou la libération des hormones thyroïdiennes. La pertinence de ces résultats pour l'homme est faible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone K90, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, amidon pré-gélatinisé.

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 25°C et conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).

30 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).

50 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 355 883 7 1 : 28 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 361 142 5 8 : 30 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 562 737 6 8 : 50 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I