

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION

CORDARONE 150 mg/3 ml, solution injectable en ampoule (IV).

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'amiodarone.....	150 mg
Polysorbate 80.....	300 mg
Alcool benzylique.....	60 mg
Eau pour préparations injectables.....	q.s.p 3 ml

pour une ampoule

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, notamment :

- troubles du rythme auriculaire avec rythme ventriculaire rapide ;
- tachycardies du syndrome de Wolf Parkinson White ;
- troubles du rythme ventriculaire documentés symptomatiques et invalidants.

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

##### 4.2 Posologie et mode d'administration

Pour des raisons galéniques, il ne faut pas utiliser de concentrations inférieures à 2 ampoules dans 500 ml. Utiliser exclusivement le sérum glucosé isotonique. N'ajouter aucun autre produit dans le liquide de perfusion.

L'amiodarone doit être administrée par voie veineuse centrale, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes où, en l'absence de voie veineuse centrale, la voie périphérique pourra être utilisée (voir 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi).

Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes :

Perfusion par voie veineuse centrale

- **Traitement d'attaque** : en moyenne 5 mg/kg dans du sérum glucosé de préférence à la seringue électrique, passés en 20 minutes à 2 heures et renouvelables 2 à 3 fois par 24 heures. L'action est de courte durée, nécessitant de poursuivre la perfusion.

- **Traitement d'entretien** : 10 à 20 mg/kg/j (en moyenne 600 à 800 mg/24h, jusqu'à 1,2 g/24 h) dans 250 ml de sérum glucosé pendant quelques jours.

Prendre le relais par la voie orale (3 comprimés par jour) dès le premier jour de la perfusion. Cette posologie pourra être portée à 4, voire 5 comprimés par jour.

#### Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

Concernant la voie d'abord et compte-tenu également de la situation dans laquelle s'applique cette indication, l'utilisation d'un cathéter veineux central est préconisée si celui-ci est immédiatement disponible; sinon l'administration peut être faite par voie veineuse périphérique en utilisant une veine périphérique aussi grosse et avec un flux aussi important que possible.

- La dose intraveineuse initiale est de 300 mg (ou 5 mg/kg) dilués dans 20 ml de sérum glucosé à 5% et injectés rapidement.
- Une administration intraveineuse supplémentaire de 150 mg (ou 2,5 mg/kg) pourra être envisagée en cas de persistance de la fibrillation ventriculaire.
- Ne pas ajouter d'autre produit dans la seringue.

### 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, à l'amiodarone ou à l'un des excipients;
- collapsus cardiovasculaire;
- hypotension artérielle sévère;
- chez les enfants de moins de 3 ans en raison de la présence d'alcool benzylique;
- les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse;
- allaitement;
- en association avec les médicaments pouvant induire des torsades de pointes :
  - o les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
  - o les antiarythmiques de classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide),
  - o autres médicaments tels que : arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV,
  - o érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV (voir rubrique 4.5)

Ces contre-indications ne s'appliquent pas lorsque l'amiodarone est utilisée dans la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

### 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

#### Mises en garde spéciales

##### Liées à la voie d'administration

Perfusion par voie veineuse centrale : Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

L'amiodarone injectable doit être administrée par voie veineuse centrale. En effet, l'administration par la voie veineuse périphérique peut être responsable d'effets locaux à type de veinite. L'amiodarone injectable ne doit être utilisée qu'en perfusion.

En effet, l'injection intraveineuse directe même très lente peut aggraver une hypotension, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance respiratoire sévère (voir rubrique 4.8).

#### Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

- L'administration par voie veineuse périphérique est généralement déconseillée en raison des risques hémodynamiques encourus (hypotension sévère, collapsus circulatoire) ; la perfusion par voie veineuse centrale doit être utilisée dès lors qu'elle est possible.
- L'utilisation d'un cathéter veineux central est préconisée si celui-ci est immédiatement disponible ; sinon l'administration peut être faite par voie veineuse périphérique en utilisant une veine périphérique aussi grosse et avec un flux aussi important que possible.
- Un monitoring en unités de soins intensifs sous contrôle continu de la pression artérielle et de l'ECG doit être effectué dès que possible.
- Ne pas ajouter d'autre produit dans la seringue.
- Si le traitement par amiodarone doit être poursuivi, il doit être administré en perfusion et par voie veineuse centrale, sous contrôle continu de la pression artérielle et de l'ECG.

#### Liées à l'amiodarone

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, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) et la méthadone (voir rubrique 4.5).

#### Effets cardiaques

- 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).
- L'effet arythmogène de l'amiodarone est faible voire inférieur à celui de la plupart des antiarythmiques et survient généralement lors de certaines associations médicamenteuses (voir rubrique 4.5) ou de troubles électrolytiques.

#### Manifestations pulmonaires

Quelques cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés sous amiodarone injectable. 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)

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.

#### Manifestations hépatiques

Une insuffisance hépatocellulaire sévère, d'évolution parfois fatale, peut survenir dans les 24 heures suivant le début du traitement par amiodarone injectable. La surveillance 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)

#### **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.

- A l'exception des situations d'urgence, l'amiodarone injectable ne doit être utilisée qu'en milieu hospitalier spécialisé et sous surveillance continue (ECG, TA).

#### 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 terme 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.

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 et en réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

#### **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, quinidines, 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 hypokaliémants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir 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 l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

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

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

##### 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.

##### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

- + **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, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacin, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

##### **Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

**+ 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.

**+ 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 pointe (halofantrine, luméfantrine, pentamidine)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, 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.

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

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

**+ Méthadone**

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

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

**+ Anticoagulants oraux**

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique, due à une augmentation de la concentration plasmatique de l'anticoagulant.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.

**+ Bêtabloquants autres que le sotalol (association contre-indiquée) et l'esmolol (association nécessitant des précautions d'emploi)**

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

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

Troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque (synergie des effets) avec risque de bradycardie excessive.

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

**+ Dabigatran :**

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

Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.

**+ 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.

**+ Diltiazem 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.

**+ Vérapamil per os**

Risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.

**+ Esmolol**

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

Surveillance clinique et ECG.

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

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, 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.

**+ 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.

**+ Orlistat**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'amiodarone et de son métabolite actif. Surveillance clinique et, si besoin, ECG.

**+ Phénytoïne (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.

**+ Simvastatine**

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).

Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, 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.

**+ Bradycardisants**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

## Association à prendre en compte

### + Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants)

## 4.6 Grossesse et allaitement

### Grossesse

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

En clinique, 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 (goître).

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2<sup>ème</sup> 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 ( $\geq 10\%$ ) ; fréquemment ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ) ; peu fréquemment ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ) ; rarement ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) ; très rarement ( $< 0,01\%$ ).

### Affections cardiaques :

*Fréquemment :*

Bradycardie.

*Très rarement :*

- Bradycardie marquée, plus exceptionnellement arrêt sinusal, rapportés dans certains cas notamment chez les sujets âgés,

- Effet proarythmique.

### Affections gastro-intestinales :

*Très fréquemment :*

Nausées.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

*Fréquemment :*

Possible réaction inflammatoire à type de veinite en cas d'administration veineuse périphérique directe, réactions au site d'injection telles que douleur, érythème, œdème, nécrose, extravasation, infiltration, inflammation, phlébite et cellulite.

### 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 rarement :*

- élévation des transaminases, isolée et généralement modérée (1,5 fois à 3 fois la normale) régressant après réduction posologique, voire spontanément.
- Atteinte hépatique aiguë avec hypertransaminasémie et/ou ictère, d'évolution parfois fatale, nécessitant l'arrêt du traitement.
- Atteinte hépatique chronique lors de traitements prolongés (par voie orale). 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 du système immunitaire :**

*Très rarement*

Choc anaphylactique.

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

Des cas d'angioedème ont été rapportés.

### **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 inexplicé, atténuation de l'efficacité antiangoreuse et/ou antiarythmique) ; formes psychiatriques du sujet âgé, voire thyrotoxicose.

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 thyrotoxicose 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.

### **Affections du système nerveux :**

*Très rarement*

Hypertension intracrânienne bénigne (pseudo tumor cerebri).

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :**

*Très rarement*

- Syndromes de détresse respiratoire aiguë, généralement associée à une pneumopathie interstitielle, d'évolution parfois fatale, parfois immédiatement au décours d'un acte chirurgical (une possible interaction avec de fortes doses d'oxygène a été évoquée). L'arrêt de l'amiodarone doit être envisagé et l'intérêt des corticostéroïdes pris en considération (voir rubrique 4.4).

- Bronchospasme et/ou apnée en cas d'insuffisance respiratoire sévère, notamment chez les asthmatiques.

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

*Très rarement*

Sueurs, alopecie.

## Affections vasculaires

*Fréquemment*

Baisse tensionnelle, généralement modérée et transitoire. Des cas d'hypotension sévère ou de collapsus ont été rapportés en particulier après surdosage ou administration trop rapide.

*Très rarement*

Bouffées de chaleur.

### 4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'information sur le surdosage d'amiodarone IV.

Pour la forme orale, l'administration aiguë de fortes doses d'amiodarone est peu documentée.

Quelques cas de bradycardie sinusale, de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes 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

ANTIARYTHMIQUE CLASSE III

Code ATC : C01BD01

Propriétés antiarythmiques :

- allongement de la phase 3 du potentiel d'action des cellules cardiaques sans modification de sa hauteur ni de sa vitesse d'ascension (classe III de Vaughan Williams). L'allongement isolé de la phase 3 du potentiel d'action résulte d'un ralentissement du courant potassique sans modification des courants sodique et calcique ;
- effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal. Cet effet n'est pas antagonisé par l'atropine;
- effet antiadrénergique non compétitif alpha et bêta ;
- 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 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 auriculoventriculaires ;
- absence d'effet inotrope négatif.

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

L'efficacité et la tolérance de l'amiodarone IV chez les patients ayant présenté, en dehors de l'hôpital, un arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes ont été évaluées dans deux études en double aveugle : l'étude ARREST, comparant l'amiodarone au placebo, et l'étude ALIVE, comparant l'amiodarone à la lidocaïne. Le critère principal d'évaluation de ces deux études était le taux de patients encore vivants au moment de leur admission en service hospitalier.

Dans l'étude ARREST, 504 patients ayant présenté, en dehors de l'hôpital, un arrêt cardiaque secondaire à une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire avec absence de pouls résistant à au moins 3 tentatives de défibrillation et à l'adrénaline, ont été randomisés dans 2 groupes et ont reçu soit 300 mg d'amiodarone

dilués dans 20 ml de sérum glucosé à 5% et injectés rapidement par voie veineuse périphérique (246 patients) soit un placebo (258 patients). Chez les 197 patients (39%) vivants après l'admission à l'hôpital, l'amiodarone a augmenté de façon significative la probabilité d'être réanimé et admis en service hospitalier : 44% dans le groupe amiodarone et 34% dans le groupe placebo (p=0,03).

Après ajustement des autres facteurs prédictifs d'évolution, l'odds ratio ajusté pour la survie après l'admission était de 1,6 dans le groupe amiodarone comparé au groupe placebo (IC 95% : 1,1 à 2,4 ; p=0,02). Un plus grand nombre de patients a présenté une hypotension (59% versus 48%, p=0,04) ou une bradycardie (41% versus 25%, p=0,004) dans le groupe amiodarone que dans le groupe placebo.

Dans l'étude ALIVE, 347 patients ayant présenté une fibrillation ventriculaire résistant à 3 tentatives de défibrillation, à l'adrénaline, puis à une nouvelle tentative de défibrillation, ou qui ont rechuté après une défibrillation initialement efficace, ont été randomisés dans le groupe recevant de l'amiodarone (5 mg/kg de poids corporel estimé dilués dans 30 ml de sérum glucosé à 5%) et un placebo de lidocaïne, ou dans le groupe recevant de la lidocaïne (1,5 mg/kg à la concentration de 10 mg par ml) et un placebo d'amiodarone contenant le même solvant (polysorbate 80). Parmi les 347 patients inclus, l'amiodarone a augmenté significativement la probabilité d'être réanimé et admis à l'hôpital : 22,8% dans le groupe amiodarone (41 patients sur 180) et 12% dans le groupe lidocaïne (20 patients sur 167), p=0,009.

Après ajustement des autres facteurs susceptibles d'influer sur la probabilité de survivre, l'odds ratio ajusté pour la survie à l'admission à l'hôpital était de 2,49 chez les patients recevant de l'amiodarone (IC 95% : 1,28 à 4,85, p=0,007) comparé aux patients recevant la lidocaïne. Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes de traitement en ce qui concerne le nombre de patients ayant nécessité la prise en charge d'une bradycardie par l'atropine ou de la pression artérielle par la dopamine, ni en ce qui concerne le nombre de patients ayant reçu de la lidocaïne (en plus des traitements faisant l'objet de l'étude). Le nombre de patients ayant présenté une asystolie à la suite de la défibrillation et de l'administration du traitement étudié était significativement plus élevé dans le groupe recevant la lidocaïne (28,9%) que dans le groupe recevant l'amiodarone (18,4%), p=0,04.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La quantité d'amiodarone injectée diminue très rapidement dans le sang tandis que se produit une imprégnation des tissus avec inondation des sites récepteurs ; les effets passent par un maximum aux environs de la quinzième minute et s'épuisent dans les 4 heures.

## 5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Incompatibilités

L'utilisation de matériel ou de dispositifs médicaux en PVC plastifié avec du DEHP (di-2-éthylhexylphtalate) peut entraîner un relargage de DEHP en présence de la solution d'amiodarone injectable. Afin de minimiser l'exposition du patient au DEHP, il est recommandé de réaliser la dilution finale de l'amiodarone préalablement à la perfusion à l'aide de sets ne contenant pas de DEHP.

### 6.2 Durée de conservation

2 ans

### 6.3 Précautions particulières de conservation

Ce médicament doit être conservé à une température inférieure à 25°C.

### 6.4 Nature et contenance du récipient

3 ml en ampoule (verre)

## **6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

L'utilisation de matériel ou de dispositifs médicaux en PVC plastifié avec du DEHP (di-2-éthylhexylphtalate) peut entraîner un relargage de DEHP en présence de la solution d'amiodarone injectable. Afin de minimiser l'exposition du patient au DEHP, il est recommandé de réaliser la dilution finale de l'amiodarone préalablement à la perfusion à l'aide de matériel ne contenant pas de DEHP tel que matériel en PVC sans DEHP, polyoléfines (polyéthylène, polypropylène), verre...

## **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

319 997.6 : 3 ml en ampoule (verre) ; boîte de 6.

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5143-5-8 du code de la santé publique.

## **9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

sanofi-aventis France  
1-13 bd Romain Rolland  
75014 PARIS

## **10. DATE DE REVISION**

Juin 2011/V1