

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORDARONE 150 mg/3 ml solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de Cordarone solution injectable contient 150 mg de chlorhydrate d'amiodarone, soit 50 mg/ml.  
Excipient à effet notoire : alcool benzylique 60 mg par ampoule, soit 20 mg/ml  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour administration par voie intraveineuse.

### 4. DONNEES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement de la fréquence cardiaque ou retour au rythme sinusal. Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires, par exemple la fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire. (Tout patient qui présente une fibrillation auriculaire depuis plus de 48 heures et qui est traité par amiodarone doit préalablement être mis sous anticoagulants, sauf s'il existe une contre-indication à ces derniers produits, voir rubrique 4.4.1.).
- Traitement et prévention des récurrences de troubles du rythme jonctionnel : tachycardies jonctionnelles dues à un rythme réciproque, troubles du rythme associés à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Extrasystoles invalidantes avec conséquences hémodynamiques délétères, qu'elles soient d'origine auriculaire, jonctionnelle ou ventriculaire, en cas d'échec ou de contre-indication des traitements classiques.
- Traitement des troubles du rythme ventriculaire symptomatiques documentés ou invalidants par voie injectable. Prévention des récurrences de troubles du rythme ventriculaire comme la tachycardie ventriculaire permanente ou la fibrillation ventriculaire, en particulier lorsque ces troubles sont associés à une cardiopathie sous-jacente.

N.B.

1. Cordarone solution injectable peut être utilisé lorsqu'une réponse rapide est nécessaire dans les traitements de troubles du rythme sévères.
2. La forme orale est indiquée comme premier choix chez les patients présentant une cardiopathie ischémique sous-jacente ou une diminution de la fonction ventriculaire gauche. Dans les autres cas qui correspondent à l'indication, Cordarone constituera le deuxième choix. Son utilisation est recommandée lorsque le traitement classique se révèle insuffisant, inefficace ou contre-indiqué.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

La forme injectable permet, dans les cas aigus, de réduire la période de latence de l'effet thérapeutique qui est inhérente à un traitement oral. On préférera une perfusion intraveineuse par voie centrale.

### Adultes

#### *Perfusion intraveineuse*

*Dose de charge* : en moyenne 5 mg/kg dans 250 ml de solution de glucose physiologique, administrés en 20 minutes à 2 heures et à répéter 2 à 3 fois par 24 heures.

Le débit doit être adapté au résultat obtenu.

L'effet se manifeste dans les premières minutes puis diminue progressivement.

Une perfusion de suite doit être installée.

*Traitement d'entretien* : 10 à 20 mg/kg par jour (moyenne 600 à 800 mg par 24 h, jusqu'à 1.200 mg par 24 h) dans 250 ml de solution de glucose physiologique pendant quelques jours.

**N.B.** : 1. Pour des raisons galéniques, ne pas utiliser des concentrations inférieures à 2 ampoules par 500 ml. Utiliser exclusivement une solution de glucose physiologique isotonique. En principe, on n'ajoutera aucun autre produit au liquide de perfusion.

2. L'utilisation d'équipement ou de matériel médical contenant des plastifiants comme le DEHP (di-2-éthyl-hexylphtalate) en présence d'une solution d'amiodarone peut donner lieu à la diffusion du DEHP dans cette solution.

Pour minimaliser l'exposition du patient au DEHP, il est préférable d'administrer la solution diluée d'amiodarone à l'aide de matériel ne contenant pas de DEHP.

3. Si on envisage, après la perfusion, de passer à la forme orale, elle sera administrée simultanément à la forme injectable afin de maintenir l'effet thérapeutique après l'arrêt de l'administration intraveineuse. Dans ce cas, la posologie orale sera la même que pour le schéma classique.

#### *Injection I.V. directe*

(Voir également rubriques 4.4.1. et 4.3.).

- La dose est de 5 mg/kg de poids corporel. La durée de l'injection ne peut en aucun cas être inférieure à 3 minutes.

Ne pas administrer de seconde injection dans les 15 minutes après la première, même s'il ne s'agissait que d'une ampoule (risque de collapsus irréversible).

N'ajouter aucun autre produit dans la seringue.

- Réanimation cardiopulmonaire d'une fibrillation ventriculaire résistant à la reversion électrique (défibrillation) : la dose IV initiale est de 300 mg (ou 5 mg/kg de poids corporel) dilués dans 20 ml d'une solution de glucose à 5% et injectés rapidement. Une dose IV supplémentaire de 150 mg (ou 2,5 mg/kg de poids corporel) peut être envisagée si la fibrillation ventriculaire persiste.

#### *Population pédiatrique*

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

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

Vu la présence d'alcool benzylique dans la préparation, l'administration de Cordarone solution injectable est contre-indiquée chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans.

### 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.
- Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire et maladie du nœud sinusal sans pacemaker (risque d'arrêt sinusal), troubles sévères de la conduction auriculo-ventriculaire sauf si un pacemaker a été placé.
- Association avec des médicaments qui donnent lieu à des torsades de pointes (voir rubrique 4.5.).
- Troubles thyroïdiens.
- Grossesse, sauf dans des cas exceptionnels. (Voir rubrique 4.6.)
- Allaitement (Voir rubrique 4.6.).
- Vu la présence d'alcool benzylique dans la préparation, l'administration de Cordarone solution injectable est contre-indiquée chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans (voir rubriques 6.1. et 4.4.2.).
- Troubles de la conduction bi- ou trifasciculaires, sauf si un pacemaker fonctionnant en permanence a été placé ou si le patient est traité dans un centre de soins spécialisé où Cordarone est administré sous la couverture d'une stimulation électrosystolique.
- Collapsus cardiovasculaire
- Hypotension artérielle sévère
- L'injection intraveineuse directe est contre-indiquée en cas d'hypotension, d'insuffisance respiratoire sévère, de cardiomyopathie, d'insuffisance cardiaque (possibilité d'aggravation).

Toutes les contre-indications décrites ci-dessus ne sont pas d'application lorsque Cordarone solution injectable est utilisé dans le cadre d'une réanimation cardiopulmonaire pour fibrillation ventriculaire résistant à une reversion électrique (défibrillation).

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

#### 4.4.1 Mises en garde spéciales

- Au plan cardiologique (voir également rubrique 4.8.)

Des modifications spécifiques de l'électrocardiogramme peuvent être observées chez les patients traités par Cordarone. Il s'agit d'un allongement de l'intervalle QT avec une morphologie particulière de l'onde T qui est crochétée, parfois associée à une onde U haute et large. Ces modifications ECG qui pourraient rendre difficile l'interprétation des tracés ne sont pas des signes d'intoxication par le produit mais indiquent simplement l'imprégnation du myocarde par l'amiodarone. Un allongement très marqué de l'intervalle QT peut toutefois indiquer une posologie trop élevée, qu'il convient de réduire, ou une éventuelle hypokaliémie associée qui doit être contrôlée via un ionogramme sérique ; elle peut même être un signe annonciateur d'une bradycardie sévère, de troubles de la conduction avec rythme idioventriculaire voire d'une tachycardie ventriculaire atypique (torsades de pointes), surtout chez les sujets âgés et/ou les personnes qui reçoivent simultanément d'autres anti-arythmiques.

Dans ce cas, le traitement doit être interrompu.

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 anti-arythmiques 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, il peut y avoir aggravation d'une insuffisance cardiaque préalable modérée à manifeste ; dans ces cas, il convient d'adapter le traitement au moyen de cardiotoniques et/ou de diurétiques (voir Interactions Cordarone et digoxine à la rubrique 4.5.).

Le ralentissement modéré de la fréquence cardiaque, qui est la manifestation clinique d'un des mécanismes d'action du produit, peut éventuellement donner lieu à une bradycardie plus ou moins prononcée, en particulier chez les sujets âgés ou les patients traités par digitaliques. Chez ces patients, il convient donc de surveiller l'évolution de la fréquence cardiaque.

Une diminution de la fréquence cardiaque diurne en-dessous de 45 à 50 pulsations par minute requiert l'interruption temporaire du traitement jusqu'à ce que la fréquence cardiaque revienne à environ 60 pulsations par minute. Toujours en raison de l'effet bradycardisant du produit, on évitera de l'administrer en même temps qu'un  $\beta$ -bloquant ou un antagoniste calcique bradycardisant ainsi que chez les patients sans pacemaker présentant un bloc sino-auriculaire ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Chez les patients insuffisants cardiaques ou les patients qui ont fait un infarctus chez qui il existe un risque d'arythmie sévère ou chez les patients présentant une cardiopathie ischémique dilatée, il a cependant été démontré que l'association d'amiodarone et d'un  $\beta$ -bloquant pouvait avoir un effet synergique bénéfique, ce qui n'empêche pas que le rythme cardiaque doive être strictement surveillé.

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 (virus de

l'hépatite C).

L'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients sous traitements 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 débiter un traitement contenant du sofosbuvir.

Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de 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.

- Au plan de la coagulation :

Tout patient qui présente une fibrillation auriculaire depuis plus de 48 heures et qui est traité par amiodarone doit préalablement être placé sous anticoagulants, sauf s'il existe une contre-indication à ces produits.

- Au plan endocrinologique (hyperthyroïdie) : (voir également rubriques 4.4.2. et 4.8.)

Une hyperthyroïdie peut apparaître pendant le traitement par amiodarone ou plusieurs mois après son arrêt.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie doit être systématiquement envisagé en présence de signes d'alarme qui sont souvent discrets: perte de poids, survenue d'arythmies, d'un angor, d'une insuffisance cardiaque. La surveillance doit être poursuivie pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. 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. Dans ce cas, il faut arrêter le traitement. 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 pas toujours efficaces), corticoïdes,  $\beta$ -bloquants.

Dans les cas d'hyperthyroïdie sous Cordarone, il faut penser que l'effet bradycardisant du produit peut, dans une certaine mesure, masquer la tachycardie classiquement observée dans cette affection.

- Au plan pulmonaire : (voir également rubrique 4.8.)

L'apparition d'une dyspnée d'effort, isolée ou en association avec une altération de l'état général (fatigue, amaigrissement, fièvre légère) ainsi qu'une toux sèche peut être liée à une toxicité pulmonaire comme une pneumopathie interstitielle et requiert un contrôle radiologique (une angiographie pulmonaire est formellement déconseillée).

Le traitement par amiodarone doit être réévalué puisque l'arrêt précoce de l'amiodarone entraîne généralement la régression de la pneumopathie interstitielle. Une corticothérapie associée peut être proposée. Les signes cliniques disparaissent habituellement en 3 ou 4 semaines alors que l'amélioration radiologique et fonctionnelle est 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 un arrêt précoce de l'amiodarone et on envisagera une corticothérapie.

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).

- Au plan hépatique : (voir également rubrique 4.8.)

Un suivi strict des tests de fonction hépatique (transaminases) est recommandé dès l'instauration du traitement par amiodarone ainsi qu'à intervalles réguliers 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 avec les formes orale et intraveineuse et dans les premières 24 heures suivant l'administration I.V. d'amiodarone.

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 mais des cas fatals ont été rapportés.

- Au plan neuromusculaire : (voir également rubrique 4.8.)

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.

- Au plan ophtalmologique : (voir également rubrique 4.8.)

Un contrôle ophtalmologique régulier est recommandé lorsque la dose d'entretien d'amiodarone orale 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.

- Au plan dermatologique : réactions bulleuses sévères (voir également rubrique 4.8)

Réactions cutanées menaçantes ou même dans certains cas avec issue fatale : syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (TEN). Si des symptômes ou signes de SJS, TEN (p.ex. éruption cutanée progressive souvent avec des vésicules ou lésions des muqueuses) se présentent, l'administration d'amiodarone doit être arrêtée 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.

Injection I.V. directe (voir également rubrique 4.3.)

- L'injection I.V. directe est généralement déconseillée en raison des risques hémodynamiques (hypotension sévère, collapsus cardiovasculaire) ; chaque fois que c'est possible, on préférera une perfusion intraveineuse.
- L'injection I.V. directe doit donc être limitée aux situations d'urgence, lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et ne peut être administrée qu'en "soins intensifs", sous surveillance continue (E.C.G., tension artérielle).
- La dose de 5 mg/kg ne peut pas être dépassée.
- Sauf en cas de réanimation cardiopulmonaire pour fibrillation ventriculaire résistant à une reconversion électrique (défibrillation), la durée de l'injection ne peut pas être inférieure à 3 minutes et l'injection intraveineuse ne peut pas être répétée dans les 15 minutes suivant la première injection, même si cette dernière n'était que de 1 ampoule (risque de collapsus irréversible). (Voir également rubrique 4.2.)
- N'ajouter aucun autre produit dans la seringue. N'injecter aucune autre préparation via la même ligne.
- Si le traitement par amiodarone doit être poursuivi, cela devra se faire via perfusion intraveineuse. (Voir également rubrique 4.2.)

## 4.4.2 Précautions d'emploi

Les effets indésirables sont généralement dose-dépendants. On visera toujours la dose d'entretien minimale.

### - Au plan dermatologique

Pour éviter une photosensibilisation, il est recommandé d'éviter autant que possible les expositions répétées ou prolongées à la lumière solaire et de prendre des mesures de protection pendant le traitement.

- Surveillance (voir également rubriques 4.4.1 et 4.8.)

En cours de traitement, il est recommandé de surveiller les transaminases (voir également rubrique 4.4.1.) 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.

En particulier dans le cadre de l'administration chronique d'anti-arythmiques, 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.

### - Anomalies thyroïdiennes (voir également rubrique 4.8.)

Au plan biologique : le produit contenant de l'iode et étant éliminé très lentement, le taux de PBI (Protein Bound Iodine) reste élevé et l'absorption d'iode <sup>131</sup> dans la thyroïde est limitée voire inexistante pendant toute la durée du traitement et plusieurs mois après son arrêt ; par conséquent, on aura recours à des tests fonctionnels spécifiques : dosages de la T<sub>3</sub> et de la T<sub>4</sub> par des méthodes radio-immunologiques et, en particulier, dosage de la TSHu.

L'amiodarone inhibe la conversion périphérique de la thyroxine (T<sub>4</sub>) en tri-iodothyronine (T<sub>3</sub>) et peut donner lieu à des modifications biochimiques isolées (augmentation de la T<sub>4</sub> libre dans le sérum, avec taux sériques de T<sub>3</sub> libre légèrement diminués voire normaux, augmentation de la T<sub>3</sub> inverse) chez les patients cliniquement euthyroïdiens.

Dans de tels cas, il n'y a aucune raison d'arrêter l'administration d'amiodarone.

Une hypothyroïdie peut 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 attendu 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, en 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.

Les meilleurs tests de dépistage sont :

- . pour l'hyperthyroïdie : dosage de la T<sub>3</sub> (augmentation) et de la TSHu (diminution).
- . pour l'hypothyroïdie : dosage de la TSHu (augmentation).

### - Anesthésie

En cas d'intervention chirurgicale, l'anesthésiste doit être averti que le patient reçoit de l'amiodarone (voir rubriques 4.5. et 4.8.).

- Population pédiatrique

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

- Comme tout anti-arythmique administré par voie veineuse, Cordarone solution injectable ne peut être utilisé qu'en milieu de soins spécialisé avec surveillance constante obligatoire de l'électrocardiogramme et de la tension artérielle.
  - La prudence s'impose en cas d'hypotension artérielle, d'insuffisance respiratoire sévère et d'insuffisance cardiaque décompensée ou sévère.
  - En cas d'effet trop intense du produit, comme une bradycardie importante, on aura recours à des mesures adéquates, comme un pacemaker cardiaque ou l'administration de β-adrénergiques.
  - En cas d'apparition d'un effet inotrope négatif et/ou d'une hypotension, on aura recours au glucagon ou à la dopamine.
  - Bien que l'efficacité d'un choc électrique externe (E.E.S.) soit préservée voire améliorée chez les patients sous Cordarone, quelques cas ont été décrits où il y avait résistance majorée à l'E.E.S.
- Cordarone solution injectable contient 20 mg d'alcool benzylique par ml.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue. Risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les femmes enceintes ou qui allaitent ou chez des personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

### Perfusion continue

Pour éviter une réaction au site d'injection, il est conseillé de mettre en place un cathéter central.

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

- **Interactions pharmacodynamiques :**

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

- Médicaments induisant des torsades de pointes :

L'association de médicaments induisant des torsades de pointes est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

- Anti-arythmiques, comme les anti-arythmiques de la classe Ia, le sotalol, le bépridil
- Non-anti-arythmiques comme la vincamine, certains neuroleptiques,

l'érythromycine IV, le cisapride et la pentamidine administrée par voie parentérale, en raison d'une augmentation du risque de torsades de pointes potentiellement fatales.

- Médicaments allongeant l'intervalle QT :

L'administration concomitante d'amiodarone et de médicaments connus pour 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), et les patients doivent être surveillés pour détecter un allongement de l'intervalle QT (ECG).

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

- Médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque ou qui provoquent des troubles de l'automatisme ou de la conduction

L'association à ces médicaments est déconseillée :

- $\beta$ -bloquants et antagonistes calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem), en raison de possibles troubles de l'automatisme cardiaque (bradycardie excessive) et de la conduction cardiaque.

Bien que l'association avec des  $\beta$ -bloquants présente également un risque de bradycardie excessive et soit donc en principe déconseillée, il a été démontré qu'elle pouvait être bénéfique dans certaines situations cliniques (voir rubrique 4.4.1).

- Médicaments pouvant entraîner de l'hypokaliémie

L'association à ces médicaments est déconseillée :

- Les laxatifs stimulants en raison du risque d'hypokaliémie, avec augmentation du risque de torsades de pointes ; on utilisera un autre type de laxatif.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- diurétiques hypokaliémisants, seuls ou en association.
- utilisation systémique de corticoïdes (gluco-, minéralo-), tétracosactide.
- amphotéricine B (voie I.V.)

Il faut prévenir (et corriger) l'hypokaliémie, contrôler l'intervalle QT et, en cas de torsades de pointes, ne pas administrer d'anti-arythmiques (placer un pacemaker ventriculaire ; on peut également proposer du sulfate de magnésium par voie intraveineuse).

- Anesthésie générale, oxygénothérapie (voir également rubriques 4.4.2. et 4.8.)

Des complications potentiellement sévères ont été rapportées lors d'anesthésies générales : bradycardie résistant à l'atropine, hypotension, troubles de la conduction, diminution du débit cardiaque.

De très rares cas de complications respiratoires sévères (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) avec parfois 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 rubrique 4.5.).

- **Effet du Cordarone 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, les interactions peuvent être observées pendant plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.

- Substrats de la glycoprotéine P

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 ; en outre, une augmentation de la concentration plasmatique de digoxine est possible en raison de la diminution de la clairance de la digoxine.

Il faut surveiller l'ECG et la concentration plasmatique de digoxine et observer les patients pour détecter des signes cliniques d'intoxication digitalique. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement digitalique.

- 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 CYP 2C9

L'amiodarone entraîne une augmentation des concentrations des substrats du CYP 2C9, 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 Cordarone et après son arrêt.

- Phénytoïne

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

- Substrats du CYP 2D6

- Flécaïnide

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

- Substrats du CYP P450 3A4

Si de tels médicaments sont administrés en même temps que l'amiodarone qui est un inhibiteur du CYP 3A4, il peut y avoir augmentation de leur concentration plasmatique et cela peut se solder par une éventuelle majoration de leur toxicité.

- Ciclosporine: Risque d'augmentation des taux plasmatiques de ciclosporine : une 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.
- Autres médicaments métabolisés par le CYP 3A4: lidocaïne, tacrolimus, sirolimus, sildénafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine.

- **Effet d'autres produits sur le Cordarone**

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

Il est recommandé d'éviter les inhibiteurs du CYP 3A4 (par exemple le jus de pamplemousse et certains médicaments) durant le traitement par amiodarone.

- **Autres interactions médicamenteuses avec Cordarone**

L'administration concomitante d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il est recommandé de mettre en place une surveillance cardiaque (voir rubrique 4.4).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

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

### Allaitement

L'amiodarone et la deséthylamiodarone étant excrétées en quantités significatives dans le lait maternel, l'administration du produit pendant l'allaitement est contre-indiquée.

## 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 la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10.000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### Affections hématologiques et du système lymphatique

#### Fréquence indéterminée :

- Neutropénie, agranulocytose

### Affections cardiaques

#### Fréquent :

- Bradycardie généralement modérée

#### Très rare :

- Bradycardie marquée, arrêt sinusal nécessitant l'arrêt de l'administration d'amiodarone, en particulier chez les patients présentant un dysfonctionnement sinusal et/ou chez les sujets âgés.
- Apparition d'une nouvelle arythmie ou aggravation de l'arythmie, parfois suivie d'un arrêt cardiaque (voir également rubriques 4.4.1. et 4.5.).

#### Fréquence indéterminée :

- Torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5)

### Affections endocriniennes

#### Très rare :

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

#### Fréquence indéterminée :

- Hyperthyroïdie

### Affections oculaires

#### Fréquence indéterminée :

Une neuropathie optique et/ou névrite peuvent se manifester et nécessitent l'arrêt du traitement car elles peuvent progresser vers la cécité (voir rubrique 4.4).

### Affections gastro-intestinales

#### Très rare :

- Nausées

#### Fréquence indéterminée :

- Pancréatite (aiguë)

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

*Fréquent :*

Des réactions au niveau du site d'administration ont été rapportées telles que douleur, érythème, œdème, nécrose, extravasation, infiltration, inflammation, induration, thrombophlébite, phlébite, cellulite, infection, modification de la pigmentation.

Affections hépatobiliaires

*Très rare :*

- Augmentations isolées et généralement modérées (1,5 à 3 fois les valeurs normales) des transaminases au début du traitement.

Le taux de transaminases peut se normaliser après diminution des doses ou même spontanément.

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

Affections du système immunitaire

*Très rare :*

- Choc anaphylactique

*Fréquence indéterminée :*

- Œdème angio-neurotique (œdème de Quincke)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

*Fréquence indéterminée :*

- Mal de dos

Affections du système nerveux

*Très rare :*

- Hypertension intracrânienne bénigne (pseudo-tumeur cérébrale)
- Céphalées

Affections psychiatriques

*Fréquent :*

- Diminution de la libido

*Fréquence indéterminée :*

- Délire (y compris confusion)
- Hallucination

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

*Très rare :*

- Bronchospasmes et/ou apnée en cas d'insuffisance respiratoire sévère, notamment chez les patients asthmatiques
- Pneumopathie interstitielle ou fibrose, parfois avec issue fatale (voir rubrique 4.4)
- Des complications respiratoires sévères (adult acute respiratory distress syndrome (ARDS)), avec parfois issue fatale, ont été observées (voir rubrique 4.4.1.).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

*Fréquent :*

- Eczéma

*Très rare :*

- Transpiration.

*Fréquence indéterminée :*

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

Affections vasculaires

*Fréquent :*

- Diminution de la tension artérielle, généralement passagère et modérée. Des cas d'hypotension sévère ou de collapsus ont été rapportés après surdosage ou injection trop rapide.

*Très rare :*

- Bouffées de chaleur.

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-

## 4.9 Surdosage

On ne dispose d'aucune information concernant le surdosage d'amiodarone par voie intraveineuse.

Les informations suivantes concernant le surdosage d'amiodarone par voie orale sont disponibles :

On dispose de 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. Il est nécessaire d'hospitaliser le 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 éventuelles associations avec d'autres médicaments tels que les digitaliques-diurétiques et autres anti-arythmiques. Des mesures adéquates doivent être prises en fonction du tableau clinique. A côté des mesures classiques (lavage gastrique, surveillance E.C.G.), on peut, en cas de bradycardie intense et/ou de rythme idioventriculaire, avoir recours à des  $\beta$ -adrénergiques ou un pacemaker. L'amiodarone et ses métabolites ne sont pas dialysables.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-arythmiques.

Code ATC : C01BD/01

#### Propriétés anti-arythmiques :

- Allongement de la Phase 3 du potentiel d'action des fibres myocardiques qui résulte principalement d'une diminution du flux de potassium (classe III de Vaughan-Williams).

- Effet bradycardisant dû à une diminution de l'automatisme sinusal et à l'inhibition intrasinusale ; cet effet ne serait pas antagonisé par l'atropine ;
- Ralentissement de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale d'autant plus marqué que le rythme est rapide ;
  - Augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité du myocarde au niveau auriculaire, nodal et ventriculaire ;
  - Ralentissement de la conduction et augmentation des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculo-ventriculaires.

#### Propriétés anti-ischémiques :

- Diminution de la consommation d'oxygène résultant d'une diminution modérée de la résistance périphérique et d'une diminution de la fréquence cardiaque ;
- Inhibition non-spécifique des effets  $\alpha$ - et  $\beta$ -adrénergiques
- Augmentation modérée du débit coronarien ;
- Diminution de la contractilité myocardique qui n'est observée qu'après injection intraveineuse directe (à des doses supérieures à 5 mg/kg pour un myocarde sain et à des doses inférieures pour un myocarde endommagé) ; il n'y a cependant pas d'effet inotrope négatif significatif en cas d'administration orale ;
  - Maintien du débit cardiaque par diminution de la pression intra-aortique et diminution de la résistance périphérique.

#### Autres propriétés :

- Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, l'amiodarone est particulièrement indiquée lorsque les arythmies (voir rubrique 4.1.) compliquent une maladie cardiaque sous-jacente, par exemple :
  - . un angor ou une insuffisance coronarienne sévère (propriétés anti-angoreuses et anti-ischémiques de l'amiodarone) ;
  - . une insuffisance cardiaque (impact limité de l'amiodarone sur la contractilité myocardique).
- Deux études ont été conduites chez des patients à haut risque de décès dû à des troubles du rythme soit en raison d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche soit en raison de troubles du rythme ventriculaire non-soutenus (documentés par Holter). Les résultats ont montré une diminution significative de la mortalité due à des troubles du rythme. L'impact de l'amiodarone sur la mortalité globale n'était pas significatif.
- La sécurité et l'efficacité de l'amiodarone IV chez les patients qui présentent un arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital suite à une fibrillation ventriculaire résistant au choc ont été évaluées dans deux études en double aveugle : l'étude ARREST, qui comparait l'amiodarone à un placebo et l'étude ALIVE, qui comparait l'amiodarone à la lidocaïne. Le critère d'évaluation principal des deux études était la survie jusqu'à l'admission à l'hôpital.

Dans l'étude ARREST, 504 patients ayant présenté un arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital suite à une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire sans pouls résistant à au moins 3 chocs de défibrillation et à l'adrénaline ont été randomisés en 2 groupes de traitement : 300 mg d'amiodarone dilués dans 20 ml d'une solution de glucose à 5% et injectés rapidement dans une veine périphérique (246 patients) ou un placebo (258 patients). Chez les 197 patients (39%) qui ont survécu jusqu'à l'admission à l'hôpital, l'amiodarone avait sensiblement augmenté les chances de réanimation et d'hospitalisation : 44% dans le groupe amiodarone contre 34% dans le groupe placebo ( $p = 0,03$ ). Après ajustement pour d'autres prédicteurs indépendants du résultat, l'odds ratio ajusté pour la survie jusqu'à l'admission à l'hôpital était de 1,6 (intervalle de confiance à 95% : 1,1 à 2,4;  $p = 0,02$ ) dans le groupe amiodarone par rapport au groupe placebo. Davantage de patients du groupe amiodarone ont, par rapport au groupe placebo, présenté une hypotension (59% contre 25% ;  $p = 0,04$ ) ou une bradycardie (41% contre 25% ;  $p = 0,004$ ).

Dans l'étude ALIVE, 347 patients qui présentaient soit une fibrillation ventriculaire ayant résisté à trois chocs de défibrillation, à l'adrénaline et à un choc de défibrillation supplémentaire soit une récurrence de fibrillation ventriculaire après une défibrillation initialement réussie ont été randomisés en deux groupes thérapeutiques: amiodarone (5 mg/kg du poids corporel estimé dilués dans 30 ml d'une solution de glucose à 5%) et placebo d'aspect identique à la lidocaïne ou bien lidocaïne (1,5 mg/kg à une concentration de 10 mg par ml) et placebo d'aspect identique à l'amiodarone contenant le même solvant (polysorbate 80). Chez les 347 patients inclus, l'amiodarone avait sensiblement augmenté les chances de réanimation et d'hospitalisation : 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 pour d'autres facteurs susceptibles d'influencer les chances de survie, l'odds ratio ajusté pour la survie jusqu'à l'admission à l'hôpital était de 2,49 (intervalle de confiance à 95% : 1,28 à 4,85;  $p = 0,007$ ) pour les sujets qui avaient reçu de l'amiodarone par rapport à ceux qui avaient reçu de la lidocaïne. Il n'y avait aucune différence entre les groupes traités pour le nombre de patients qui avaient eu besoin d'atropine pour traiter leur bradycardie ou qui avaient eu besoin de dopamine pour augmenter leur tension artérielle ni pour le nombre de patients qui avaient reçu de la lidocaïne selon le protocole ouvert. Le nombre de patients chez qui il y avait eu asystolie après le choc défibrillatoire après administration du médicament initialement testé était significativement plus élevé dans le groupe lidocaïne (28,9%) que dans le groupe amiodarone (18,4%) ( $p = 0,04$ ). Ces deux études n'avaient pas été conçues de manière adéquate et n'avaient pas la puissance suffisante pour démontrer un effet sur la survie après l'admission à l'hôpital.

#### Population pédiatrique :

- Aucune étude pédiatrique contrôlée n'a été réalisée.

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

#### Voie orale

- Dose de charge : 10 à 20 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours (ou 500 mg/m<sup>2</sup>/jour si dose exprimée par mètre carré)
- Dose d'entretien : utiliser la posologie efficace minimale ; en fonction de la réponse individuelle, elle peut se situer entre 5 et 10 mg/kg/jour (ou 250 mg/m<sup>2</sup>/jour si dose exprimée par mètre carré)

#### Voie intraveineuse

- Dose de charge : 5 mg/kg de poids corporel sur une période de 20 minutes à 2 heures,
  - Dose d'entretien : 10 à 15 mg/kg/jour sur une période de quelques heures à quelques jours
- Si nécessaire, une thérapie concomitante par voie orale peut être instaurée à la dose de charge habituelle.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Distribution

- L'amiodarone est une molécule possédant une affinité tissulaire marquée. Elle s'accumule dans les tissus, notamment le tissu musculaire et adipeux, et les organes fortement perfusés comme les poumons, le foie et le cœur ; c'est également le cas pour un de ses métabolites, la déséthylamiodarone qui s'accumule également dans ces tissus.

### Biotransformation

- L'amiodarone est métabolisée principalement par le CYP3A4, et également par le CYP2C8.

*In vitro*, l'amiodarone et son métabolite, la déséthylamiodarone, peuvent inhiber le CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP3A4, le CYP2A6, le CYP2B6 et le 2C8. L'amiodarone et la déséthylamiodarone peuvent aussi inhiber certains transporteurs, tels que la P-gp et le transporteur de cations organiques (OCT2) (Une étude montre une augmentation de 1,1 % de la concentration de la 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, avec une importante variabilité interindividuelle (20 à 100 jours) ; son élimination totale peut donc être étalée sur 3 à 12 mois. La déséthylamiodarone, qui joue très probablement aussi un rôle dans l'activité et les effets indésirables du traitement, a elle aussi une longue demi-vie d'élimination.

- L'élimination de l'amiodarone via les reins est tout à fait négligeable.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

- A l'état d'équilibre, les taux sanguins considérés comme thérapeutiques se situent entre 0,5 et 2,5 mg/l ; des taux compris entre 0,8 et 1,5 mg/l ont généralement le meilleur rapport risque/bénéfice.
- En raison de sa longue demi-vie d'élimination, l'effet thérapeutique persiste pendant plusieurs jours à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

### Population pédiatrique

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

## 5.3 Données de sécurité préclinique

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique, polysorbate 80, eau pour injections.

## 6.2 Incompatibilités

L'utilisation de matériel médical contenant des plastifiants comme le DEHP (di-2-éthyl-hexylphtalate) en présence d'une solution d'amiodarone peut donner lieu à la diffusion du DHEP dans cette solution.  
Pour minimaliser l'exposition du patient au DEHP, il est préférable d'administrer l'amiodarone diluée via du matériel ne contenant pas de DEHP.

## 6.3 Durée de conservation

2 ans

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver les ampoules à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage d'origine.  
Ne pas mettre au réfrigérateur.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 6 et 24 ampoules en verre incolore type I.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour des raisons galéniques, ne pas utiliser des concentrations inférieures à 2 ampoules dans 500 ml. Utiliser exclusivement dans une solution de glucose physiologique. En principe, n'ajouter aucun autre produit au liquide de perfusion.

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

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
1831 Diegem  
Tél. : 02/710 54 00  
e-mail: info.belgium@sanofi.com

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE110634

LU : 2003107888 – numéro national : 0571805 (6 ampoules) / 0025030 (24 ampoules)

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

Date de première autorisation : 01/07/1978

Date de dernier renouvellement : 13/10/2003

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025

Date d'approbation du texte : 01/2026