

GILURYTMAL 50 mg/10 ml

Solution injectable

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gilurytmal 50 mg/ 10 ml, solution injectable
Principe actif : Ajmaline

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ampoule de 10 ml contient 50 mg d'Ajmaline.
Excipient à effet notoire : chaque ampoule contient 185 mg de propylène glycol.
Pour la liste complète des excipients voir section 6.1.

3. PRESENTATION :

Solution injectable.
Gilurytmal 50 mg/ 10 ml solution injectable est une solution claire, incolore ou légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réactif pharmacologique: test à l'ajmaline: utilisé dans le diagnostic des troubles de la conduction

4.2 Posologie, mode et durée d'utilisation

Posologie :

1 mg/kg par voie intraveineuse directe en injection lente d'une minute au moins.

Mode d'administration :

L'injection intraveineuse doit être lente, en une minute au moins sous contrôle électrocardiographique continu.
Utilisation exclusive en laboratoire d'électrophysiologie après mise en place d'une sonde de stimulation ventriculaire, et disponibilité immédiate de matériel de réanimation et de surveillance.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières.

Population pédiatrique :

Il n'existe pas de données d'efficacité et de sécurité suffisantes chez l'enfant, Gilurytmal ne doit pas être administré chez l'enfant.

4.3 Contre-indication

- QRS supérieur à 0,16 secondes
- Bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré,
- Altération de la fonction ventriculaire gauche
- Collapsus et état de choc
- Troubles de conduction intraventriculaire préexistant
- Syndrome d'Adam-Stokes
- Insuffisance cardiaque
- Tachycardie à QRS large
- Allongement de l'espace QTc, syndrome du QT long
- Intoxication aux digitaliques
- Myasthénie
- Cardiomyopathie hypertrophique
- Cardiomyopathie dilatée
- Bradycardie
- Infarctus du myocarde de moins de 3 mois
- cardiomégalie
- Grossesse
- Hypersensibilité connue (allergie) à l'ajmaline ou à l'un des composants

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières :

Une très grande prudence est recommandée dans les cas suivants, qui constituent une contre-indication relative :

- Maladie du nœud sinusal
- Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bloc de branche complet ou incomplet
- Pression artérielle basse
- Une insuffisance hépatique
- Une hypoperfusion hépatique (insuffisance cardiaque, infarctus aigu du myocarde, hypotension)

Le traitement des patients avec insuffisance rénale doit être particulièrement surveillé.

Gilurytmal 50 mg/10 ml contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Administration de la perfusion

Gilurytmal 50 mg/10 ml contient 185 mg de propylène glycol par ampoule. Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas. Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments

L'association de l'ajmaline avec d'autres anti-arythmiques, bêtabloquants ou antagonistes calciques conduit à un effet additif sur la réduction de la conduction au niveau auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire ainsi qu'une baisse de la contractilité.

L'association de l'ajmaline à d'autres anti-arythmiques de classe I n'est pas recommandée en raison du risque des effets indésirables importants.

L'ajmaline renforce de manière dose dépendante les troubles du rythme induits par les digitaliques.

L'association de quinidine et d'ajmaline entraîne une élévation du taux sérique d'ajmaline et une activité plus importante sur le système His-Purkinje).

L'association de substances provoquant une induction enzymatique comme la rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine provoque une augmentation du métabolisme hépatique de l'ajmaline en réduisant ainsi le taux plasmatique d'ajmaline.

La fréquence d'une rétention biliaire (cholestase) augmente lors de l'association à des traitements hormonaux, de sulfonamides, les dérivés salicylés et le diazépam.

L'association à des médicaments allongeant l'intervalle QT est contre-indiquée en raison du risque de troubles du rythme graves (torsade de pointe, tachycardie).

L'ajmaline est métabolisée par l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450 qu'elle inhibe. On peut observer des modifications cliniques importantes de l'activité de l'ajmaline.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

En raison de l'absence de donnée de toxicité expérimentale chez l'animal sur la reproduction et en l'absence de donnée dans la littérature sur l'administration pendant la grossesse, l'ajmaline est contre-indiquée au cours de la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée sur le passage de l'ajmaline dans le lait maternel n'est disponible.

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

Sans objet

4.8 Effets indésirables

La fréquence d'apparition des effets indésirables a été définie comme suit :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$

Non connu : La fréquence est inconnue à partir des données disponibles

Affections cardiaques

- Très rare : déclenchement ou aggravation d'une défaillance cardiaque (insuffisance cardiaque) par la diminution de la contractilité cardiaque (effet inotrope négatif) et un effet vasoconstricteur.
- Très rare : modification ou aggravation des troubles du rythme (effets pro-arythmique) qui peuvent conduire à une déficience cardiaque grave avec la possibilité d'arrêt cardiaque
- Très rare : augmentation péjorative de la fréquence cardiaque avec possibilité de fibrillations ex. flutter auriculaire après administration d'ajmaline
- Très rare : bradycardie sinusale
- Très rare : bloc auriculo-ventriculaire
- Très rare : inhibition de la conduction de l'influx nerveux intraventriculaire
- Très rare : différents stades de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (bloc atrio-ventriculaire)
- Très rare : asystolie
- Très rare : chute brutale de pression artérielle après une injection I.V. rapide

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Dans certains cas, modification de la formule sanguine (agranulocytose, thrombocytose)
- Eosinophilie

Affections du système nerveux

- Rare : crampes et troubles de la sensibilité (paresthésies) après injection I.V. rapide

Affections oculaires

- Nictation (clignement des yeux)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Arrêt respiratoire après une injection trop rapide

Affections gastro-intestinales

Rare : nausées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit, constipation

Affections vasculaires

Sensation de chaleur

Rougeur cutanée (flush)

Affections du système immunitaire

- Modifications immunitaires dans d'autres organes : éruptions cutanées, douleurs articulaires (arthralgies), maladies rénales (glomérulonéphrites), destruction des globules rouges (hémolyse), insuffisance rénale,

diminution de l'hématopoïèse de la moelle osseuse (aplasie médullaire), augmentation d'anticorps spécifiques (IgE, IgG, IgM et anticorps anti-mitochondriaux et anti-nucléaires)

Affections hépatobiliaires

- Très rare : stase biliaire au niveau du foie (cholestase) réversible à l'arrêt du traitement
- Rare : augmentation passagère réversible des enzymes hépatiques (transaminases) au triple de la valeur normale durant les premières semaines de traitement
- Hépatite aigüe
- Dans certains cas, atteinte hépatique de type hépatocellulaire

4.9 Surdosage

La surveillance électrocardiographique et tensionnelle continue permet de détecter immédiatement tout incident de surdosage qui se traduira par un allongement de PR, un bloc auriculo-ventriculaire, élargissement de QRS, une chute tensionnelle. On a pu aussi rencontrer des fibrillations ventriculaires ou des arrêts cardiaques.

Tous ces troubles impliquent l'arrêt immédiat de l'injection ou de la perfusion et la mise en œuvre du traitement adapté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacodynamique : anti-arythmique, classe Ia, Code ATC : C01BA05

Les propriétés électrophysiologique de l'ajmaline sont les suivantes:

- Ralentissement
 - du rythme sinusal
 - de la conduction auriculo-ventriculaire nodale et hisienne
 - de la conduction intra-ventriculaire
- Allongement de la période réfractaire des oreillettes, du nœud auriculoventriculaire et des voies accessoires.
- Raccourcissement de la période réfractaire du système de His Purkinje.
- Diminution de l'excitabilité myocardique.

Il existe un effet inotrope négatif, fonction de la dose injectée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Ajmaline est un dérivé indolique tertiaire dont le pKa est de 8,3. Elle est presque insoluble dans l'eau mais bien soluble dans l'alcool.

Les données disponibles concernant la pharmacocinétique de l'ajmaline montrent que la biodisponibilité par voie orale chez l'homme est faible. Après administration par voie intraveineuse, la concentration plasmatique diminue rapidement à des valeurs faibles (dans les 5 minutes). Elle est ensuite suivie par une diminution lente. Après une perfusion intraveineuse de 50 mg en 5 minutes, les demi-vies sont de 6 minutes (phase de distribution) et de 95 minutes (phase d'élimination). Le volume de distribution est d'environ 3 l/kg de poids corporel. Ajmaline est liée à 75% aux protéines plasmatiques (principalement à l' α -glycoprotéine acide).

Le produit s'accumule dans le foie, le cœur et le poumon alors que les concentrations dans le cerveau sont plus faibles que celles initialement trouvées dans le sang.

Ajmaline est probablement principalement éliminé par le foie, seul 5% est éliminé sous forme inchangée dans les urines. La voie d'élimination principale est par

monohydroxylation du cycle benzène. Parmi les métabolites décrits de l'ajmaline, l'ajmaline-N-oxyde semble encore présenter un effet anti-arythmique chez l'animal de l'ordre de 10% de l'ajmaline.

Il est établi que la concentration sérique augmente en cas d'insuffisance hépatique, diminue avec un traitement au phénobarbital et n'est pas influencée par un insuffisance rénale. Une perfusion continue d'ajmaline montre une relation linéaire entre la dose administrée et la concentration plasmatique. Cette relation se maintient jusqu'à la dose de 40 mg/h. Une perfusion continue de 10-50 mg d'ajmaline/heure donne une concentration plasmatique thérapeutique de 0,4-2 µg/ml. Une administration unique de 50 mg d'ajmaline en 5 minutes donne une concentration plasmatique thérapeutique de 0,1 - 0,45 µg/ml.

5.3 Données de sécurité préclinique

a) Toxicité aigüe

La DL50 par voie orale chez le rat Wistar est de 440 mg/kg. La DL50 par voie I.V. chez la souris NMRI est de 26 mg/kg. La DL100 par voie I.V. chez le lapin est de 8 mg/kg en perfusion à 1 mg/kg/min et de 20 mg/kg et plus en perfusion plus lente. Une dose unique de 0,5 - 2 mg/kg d'ajmaline par voie I.V. chez le chat et le lapin diminue la fréquence, la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire.

Ainsi, il faut prendre en considération que l'effet toxique dépend de la dose mais aussi de la vitesse d'administration. De ce fait, en pratique clinique, une dose de 50 mg par voie I.V. rapide est possible et d'autre part, une perfusion I.V. jusqu'à 2000 mg en 24 heures est bien supportée.

b) Toxicité chronique

Les études de toxicité chronique chez le rat recevant par voie orale 15 mg/kg par jour et par voie orale pendant 1 mois et 30 mg/kg par jour pendant 2 mois n'ont montré aucune modification de l'état général et du poids corporel. La modification de la formule sanguine n'est pas établie. Aucune modification microscopique ou macroscopique des organes n'a été détectée.

c) Potentiel mutagène et cancérigène

Aucune étude de mutagénicité de l'ajmaline n'est disponible.

(Le test d'Ames de nitrosylation *in vitro* est positif). Il n'y a pas de donnée expérimentale à long terme disponible sur le potentiel cancérigène de l'ajmaline;

d) Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur la reproduction de l'ajmaline a été insuffisamment étudiée. Les études d'embryotoxicité chez le rat, la souris et le lapin n'ont montré aucun potentiel tératogène. L'effet sur la mortalité foetale chez la souris est observé dès la dose de 50 mg/kg/jour. Aucune étude clinique chez l'animal n'est disponible sur l'effet sur la fertilité et l'allaitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide phosphorique 84 - 90%, propylène glycol, eau pour préparations injectables, ajustement du pH : hydroxyde de sodium.

6.2 Incompatibilités

Ne pas mélanger Gilurytmal avec le furosémide I.V.. La baisse du pH de la solution alcaline de furosémide par la solution acide d'ajmaline peut provoquer une précipitation qui peut boucher la tubulure en Y. Le mélange avec des solutions alcalines (ex. solution de bicarbonate de sodium), en particulier lorsque le rapport de dilution

augmente, peut provoquer une précipitation du médicament. Ainsi, l'observation du mélange en proportion 1:1 avec du bicarbonate de sodium 4,2% présente un précipité au bout de 24 heures.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Ne pas utiliser après la date limite d'utilisation.

Gilurytmal peut présenter une légère coloration jaune. Ne pas utiliser une solution présentant une coloration nette ou intense.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage d'origine afin de la protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre (verre de type I selon Ph. EUR.).

Conditionnement

Boîte de 5 ampoules de 10 ml (= 50 mg d'ajmaline)

Boîte de 15 (3x5) ampoules de 10 ml (= 50 mg d'ajmaline)

Boîte de 5 ampoules de 10 ml (= 50 mg d'ajmaline)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination

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

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

CARINOPHARM GmbH

Bahnhofstraße 18

31008 Elze

Téléphone : + 49 (0)180 2 1234-01*

Fax : + 49 (0)180 2 1234-02*

E-mail : info@carinopharm.de

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

6118316.00.00

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

09.08.2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2021

Texte d'origine : Allemand

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Ne peut être administré que sous surveillance médicale stricte.

12 LABORATOIRE DISTRIBUTEUR

Laboratoire INRESA

1 rue Jean Monnet

68870 Bartenheim

France

Tél : +33 3 89 70 76 60

Fax : +33 3 89 70 78 65

E-Mail : info@inresa.fr

Site : www.inresa.fr

* numéro non disponible à partir de la France, voir contact section 12 Laboratoire distributeur.

Le RCP allemand d'origine est traduit et modifié aux sections 4.1 à 4.7, 4.9, 5.1 et 11 par l'ANSM avec des données validées par L'ANSM.

01/2021