**DIRECTION DE L'ÉVALUATION
DES MÉDICAMENTS ET DES
PRODUITS BIOLOGIQUES**

Références à rappeler : CIS : 6 440 866 2
VNL
GEI 160 / COM 369
[REDACTED]

DECISION

DU :

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché validée octroyée le 20 octobre 1987 ;

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par **SANOFI SYNTHELABO FRANCE** les 17 mai et 13 août 2004 ;

et concernant dans les rubriques suivantes de l'annexe I :

- 4.3 Contre-indications
- 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi
- 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions
- 4.8 Effets indésirables

Les autres annexes de l'AMM sont modifiées en conséquence.

Vu l'avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché mentionné à l'article R.5121-50 du code de la santé publique

Vu la lettre du 8 septembre 2004 de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé à SANOFI SYNTHELABO France les informant des suites envisagées pour leur demande et les invitant à présenter leurs observations ;

Vu la réponse apportée le 20 décembre 2004 par SANOFI SYNTHELABO France ;

DECIDE**Article 1^{er}**

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

de

SANOFI SYNTHELABO FRANCE

174 avenue de France

75013 PARIS

est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

Le directeur de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Saint-Denis le

P.J. : 3 annexes

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des récurrences des :

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

Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Traitement d'attaque

Le schéma posologique habituel est de 3 comprimés par jour, pendant 8 à 10 jours. Dans certains cas le traitement d'attaque a pu faire appel à des posologies supérieures (4 à 5 comprimés par jour), toujours sur des périodes brèves et sous surveillance électrocardiographique.

Traitement d'entretien

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

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- bradycardie sinusale et blocs sino-auriculaires non appareillés ;

- maladie du sinus non appareillée (risque d'arrêt sinusal) ;
- troubles conductifs auriculoventriculaires de haut degré non appareillés ;
- hyperthyroïdie en raison de sa possible aggravation par l'amiodarone ;
- hypersensibilité connue à l'iode ou à l'amiodarone ou à l'un des excipients ;
- les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse ;
- allaitement ;
- en association avec les médicaments pouvant induire des torsades de pointes :
 - . les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
 - . les antiarythmiques de classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide),
 - . autres médicaments tels que : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, spiramycine IV, vincamine IV (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
 - . le sultopride.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Effets cardiaques

- Un ECG doit être pratiqué avant l'initiation du traitement.
- Le ralentissement de la fréquence cardiaque peut être plus accentué chez les malades âgés.
- Sous amiodarone, l'électrocardiogramme est modifié. Cette modification "cordaronique" consiste en un allongement de QT traduisant l'allongement de la repolarisation, avec éventuellement l'apparition d'une onde U ; c'est un signe d'imprégnation thérapeutique et non de toxicité.
- La survenue sous traitement d'un bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré, d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc bifasciculaire doit faire arrêter le traitement. Un bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré doit faire renforcer la surveillance.
- La survenue d'un nouveau trouble du rythme ou l'aggravation d'un trouble du rythme préexistant et traité, a été rapportée (cf. 4.8 Effets indésirables).
- 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 (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ou de troubles électrolytiques.

Manifestations thyroïdiennes

- La présence d'iode dans la molécule fausse certains tests thyroïdiens (fixation de l'iode radio-actif, PBI) ; néanmoins, un bilan thyroïdien est toujours possible (T3, T4, TSH_{us}).
- L'amiodarone peut entraîner des anomalies thyroïdiennes, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de troubles thyroïdiens. Un dosage de la TSH est recommandé chez tous les patients avant le début du traitement puis régulièrement au cours du traitement et plusieurs mois après son arrêt et en cas de suspicion clinique de dysthyroïdie (cf. 4.8 Effets indésirables).

Manifestations pulmonaires

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

Manifestations hépatiques

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

Manifestations neuromusculaires

L'amiodarone peut provoquer des neuropathies périphériques sensibles, motrices ou mixtes et des myopathies (cf. 4.8 Effets indésirables).

Manifestations oculaires

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

L'association (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) 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.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

- Perturbations électrolytiques, en particulier hypokaliémie : il est important de prendre en compte les situations pouvant être associées à une hypokaliémie, cette dernière pouvant favoriser la survenue d'effets proarythmiques. L'hypokaliémie sera corrigée avant l'administration d'amiodarone.
- Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont liés le plus souvent à une surcharge médicamenteuse ; on les évitera ou on minimisera leur importance en recherchant avec soin la posologie minimum d'entretien.
- On conseillera, pendant le traitement, de ne pas s'exposer au soleil ou de s'en protéger.

Chez l'enfant, la tolérance et l'efficacité de l'amiodarone n'ont pas été évaluées par des essais cliniques contrôlés.

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.

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 (cf. 4.8 Effets indésirables).

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

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 est un facteur favorisant, de même que la bradycardie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes sont, notamment, des antiarythmiques de classe Ia, antiarythmiques de classe III, certains neuroleptiques.

Associations contre-indiquées

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (dofétilide, ibutilide, sotalol),
- autres médicaments tels que : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV
- sultopride

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

Associations déconseillées

+ Ciclosporine

Augmentation des taux circulants 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 pendant le traitement par l'amiodarone et après son arrêt.

+ Diltiazem injectable

Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG continue.

+ **Halofantrine, pentamidine, luméfantrine**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le médicament torsadogène non anti-infectieux. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ **Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes : certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, véralipride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide).**

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

Associations nécessitant des 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 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)**

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.

+ **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.

+ **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).
 Surveillance clinique, biologique et ECG.

- + **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 métabolisme 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 (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine.
 Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Associations à prendre en compte

- + **Bradycardisants** : antagonistes du calcium bradycardisants (vérapamil), bêtabloquants (sauf sotalol), clonidine, guanfacine, digitaliques, méfloquine, anticholinestérasiques (donézépil, galantamine, rivastigmine, tacrine, ambénonium, pyridostigmine, néostigmine), pilocarpine.
 Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

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

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

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2^{ème} 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 ($< 0,01\%$).

Manifestations oculaires :

- *Très fréquemment* : micro-dépôts cornéens, quasiment constants chez l'adulte, restant habituellement localisés à l'aire sous-pupillaire et ne contre-indiquant pas la poursuite du traitement. Exceptionnellement, ils peuvent s'accompagner de perception de halos colorés en lumière éblouissante, ou de sensation de brouillard. Constitués de dépôts lipidiques complexes, les micro-dépôts cornéens sont toujours entièrement réversibles à l'arrêt du traitement.
- *Très rarement* : neuropathies optiques (névrite optique) avec flou visuel et baisse de la vision et œdème papillaire au fond d'œil. L'évolution peut se faire vers une réduction plus ou moins sévère de l'acuité visuelle. La relation avec l'amiodarone n'apparaît pas actuellement établie. Il est cependant recommandé, en l'absence d'autre étiologie manifeste, de suspendre le traitement.

Manifestations cutanées :

- *Très fréquemment* : photosensibilisation. Il est conseillé de ne pas s'exposer au soleil (et, de façon générale, aux rayons ultraviolets) en cours de traitement.
- *Fréquemment* : pigmentations cutanées, liliacées ou gris ardoisé, survenant pour des posologies quotidiennes élevées, prescrites pendant une longue période ; après arrêt du traitement, la disparition de ces pigmentations est lente (10 à 24 mois).

Très rarement :

- érythème au cours de radiothérapies,
- rashes cutanés, généralement peu spécifiques,
- dermatite exfoliatrice, sans que la relation avec le produit paraisse nettement établie,
- alopecie.

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 délais 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 anti-arythmique) ; 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 délais 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.

Manifestations pulmonaires :

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

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

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

Très rarement :

- Bronchospasme plus particulièrement chez les patients asthmatiques.
- Syndromes de détresse respiratoire aiguë, d'évolution parfois fatale, parfois immédiatement au décours d'un acte chirurgical (une possible interaction avec de fortes doses d'oxygène a été évoquée) (cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Effets neurologiques :*Fréquemment :*

- tremblements ou autres symptômes extra-pyramidaux,
- troubles du sommeil dont cauchemars,
- neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes,

Peu fréquemment :

- myopathies.

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

Très rarement :

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

Manifestations hépatiques :

- Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés ; ces cas ont été diagnostiqués par l'élévation des transaminases sériques. En effet, ont été rapportés :
 - *Très fréquemment* : élévation des transaminases, isolée et généralement modérée (1,5 fois à 3 fois la normale) régressant après réduction posologique, voire spontanément ;
 - *Fréquemment* : atteinte hépatique aiguë avec hypertransaminasémie et/ou ictère, d'évolution parfois fatale, nécessitant l'arrêt du traitement ;
 - *Très rarement* : atteinte hépatique chronique lors des traitements prolongés. L'histologie est celle d'une hépatite pseudo-alcoolique. La discrétion du tableau clinique et biologique (hépatomégalie inconstante, hypertransaminasémie entre 1,5 et 5 fois la normale) justifie la surveillance régulière de la fonction hépatique. Une hypertransaminasémie, même modérée, survenant après un traitement de plus de 6 mois doit faire évoquer le diagnostic d'atteinte hépatique chronique. Les troubles cliniques et biologiques régressent habituellement après arrêt du traitement. Quelques cas d'évolution irréversible ont été rapportés.

Effets cardiaques :

- *Fréquemment* : bradycardie généralement modérée, dose-dépendante.
- *Peu fréquemment* :
 - troubles de la conduction (blocs sino-auriculaires, blocs auriculo-ventriculaires de différents degrés).

- *Très rarement* : bradycardie marquée, plus exceptionnellement arrêt sinusal, rapportés dans certains cas (dysfonctionnement sinusal, sujets âgés),

Effets gastro-intestinaux :

- *Très fréquemment* : troubles digestifs bénins (nausées, vomissements, dysgueusie) habituellement contemporains du traitement d'attaque et disparaissant avec la réduction de posologie.

Effets sur le système de reproduction :

Très rarement :

- épididymite. La relation avec le produit n'apparaît pas établie.

Effets vasculaires :

- *Très rarement* : vascularite.

Anomalies biologiques :

- *Très rarement* : Atteinte rénale avec élévation modérée de la créatinine.

Effets sur le système sanguin et lymphatique :

- *Très rarement* : Thrombopénie

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTIARYTHMIQUE CLASSE III

Code ATC : C01BD01

Propriétés antiarythmiques :

- allongement de la phase 3 du potentiel d'action de la fibre cardiaque résultant essentiellement d'une diminution du courant potassique (classe III de Vaughan Williams) ;
- effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal. Cet effet n'est pas antagonisé par l'atropine ;
- propriétés antagonistes non compétitives alpha et bêta adrénergiques ;
- ralentissement de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale d'autant plus marqué que le rythme est plus rapide ;
- pas de modification de la conduction au niveau intra-ventriculaire ;
- augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique à l'étage auriculaire, nodal et ventriculaire ;
- ralentissement de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculo-ventriculaires.

Autres propriétés :

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

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

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

Cette méta-analyse a montré une réduction significative en faveur de l'amiodarone, de 13 % de la mortalité totale (IC_{95%} 0,78 - 0,99 ; P = 0,030) et de 29 % de la mortalité rythmique (IC_{95%} 0,59 - 0,85 ; P = 0,0003).

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

L'élimination urinaire négligeable autorise l'utilisation du produit aux posologies usuelles chez l'insuffisant rénal.
Après arrêt du traitement, l'élimination se poursuit pendant plusieurs mois. La persistance d'une activité rémanente pendant dix jours à un mois doit être prise en considération.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

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

SANOFI SYNTHELABO FRANCE

174 avenue de France

75013 PARIS

10. DATE D'APPROBATION/RÉVISION

ANNEXE II**NOTICE**

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

Elle contient des informations importantes sur votre traitement.

Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit . Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, car cela pourrait lui être nocif.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.

1. IDENTIFICATION DU MÉDICAMENT**a) DÉNOMINATION**

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

b) COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

c) FORME PHARMACEUTIQUE**d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE**

ANTIARYTHMIQUE CLASSE III

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**2. DANS QUELS CAS UTILISER CE MÉDICAMENT ?**

Ce médicament est indiqué dans la prévention et le traitement de certains troubles du rythme cardiaque.

3. ATTENTION !**a) DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MÉDICAMENT ?**

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- allergie connue à l'iode, à l'amiodarone ou à l'un des autres constituants du produit,
- hyperthyroïdie,
- certains troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque,
- rythme cardiaque trop lent,
- à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse,
- allaitement,

- en association avec les médicaments pouvant donner des torsades de pointes (troubles graves du rythme cardiaque) :
 - . les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
 - . les antiarythmiques de classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide),
 - . le sultopride (neuroleptique),
 - . et autres médicaments (bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, vincamine IV, spiramycine IV (cf. Interactions médicamenteuses et autres interactions).

b) MISES EN GARDE SPÉCIALES

En cas d'apparition d'un essoufflement inhabituel, d'une difficulté respiratoire ou d'une toux sèche, isolée ou associée à une altération de l'état général, d'une fatigue ou d'une fièvre, prolongées ou inexplicables, d'une diarrhée, d'un amaigrissement, de douleurs musculaires, d'une baisse de la vision ou en cas de réapparition d'un rythme du cœur trop rapide, prévenez votre médecin traitant.

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

c) PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Protégez-vous du soleil pendant toute la durée du traitement, pour éviter la survenue d'une réaction de type "coup de soleil".

Au cours du traitement, des analyses de sang peuvent vous être demandées de façon à surveiller votre thyroïde ou votre foie.

Avant chirurgie, informez votre anesthésiste que vous êtes traité par amiodarone.

Chez l'enfant, la tolérance et l'efficacité de l'amiodarone ne sont pas connues.

d) INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé en association avec certains antiarythmiques (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, sotalol, dofétilide, ibutilide), avec le sultopride (neuroleptique), avec le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine IV, la mizolastine, la moxifloxacine, la spiramycine IV, la vincamine IV, pouvant donner des torsades de pointes (troubles graves du rythme cardiaque).

Ce médicament doit être évité en association avec le diltiazem injectable, certains anti-infectieux (halofantrine, pentamidine, luméfántrine), certains immunosuppresseurs (ciclosporine) ainsi qu'avec certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine, amisulpride, sulpiride, tiapride, véralpride, dropéridol, halopéridol, pimozide).

AFIN D'ÉVITER D'ÉVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MÉDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTÉMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS À VOTRE MÉDECIN.

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

En raison de la présence d'iode, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2^{ème} trimestre.

L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT, DE TOUJOURS PRÉVENIR VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MÉDICAMENT.

f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES

Sans objet.

g) SPORTIFS

Sans objet

h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NÉCESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS

Lactose.

4. COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT**a) POSOLOGIE**

La dose habituelle est très variable d'une personne à l'autre mais est habituellement :

- traitement d'attaque 3 comprimés par jour, pendant 8 à 10 jours,
- en traitement d'entretien : 1/2 comprimé à 2 comprimés par jour.

Dans tous les cas, vous devez donc vous conformer strictement à l'ordonnance et ne pas modifier la posologie sans avis médical. De même, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans l'avis du médecin.

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

c) FRÉQUENCE ET MOMENT AUXQUELS LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ

Les comprimés peuvent être avalés avant, pendant ou en dehors des repas ; le fait d'écraser les comprimés ne modifie pas leurs propriétés.

d) DURÉE DU TRAITEMENT

Se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.

e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

En cas de prise d'une dose excessive de médicament, appelez rapidement votre médecin ou le centre anti-poison de votre région.

f) CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ÉTÉ OMISE

L'oubli occasionnel d'un comprimé n'expose à aucun risque particulier.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE

Sans objet.

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GÊNANTS

COMME TOUT MÉDICAMENT, CE PRODUIT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAÎNER DES EFFETS PLUS OU MOINS GÊNANTS.

Ceux-ci doivent être signalés à votre médecin qui vous indiquera si vous devez poursuivre ou interrompre votre traitement :

Très fréquemment :

- troubles de la vue (*sensation de brouillard ou de halos colorés autour des objets*),
- réaction cutanée au soleil,
- modification des hormones thyroïdiennes sans signes cliniques de maladie de la thyroïde,
- augmentation dans le sang de certains enzymes du foie (les transaminases),
- troubles digestifs bénins (nausées, vomissements, dysgueusie),

Fréquemment :

- coloration grise de la peau,
- maladie de la thyroïde (*prise de poids, frilosité et fatigue ou, au contraire, amaigrissement excessif et diarrhée*),
- problèmes respiratoires (*gêne respiratoire, essoufflement, fièvre, toux sèche*),
- tremblements,
- troubles du sommeil dont cauchemars,
- difficultés à la marche (atteinte des nerfs des membres),
- atteinte aiguë du foie et/ou jaunisse, pouvant être très graves.
- ralentissement de la fréquence cardiaque,

Peu fréquemment :

- Troubles de la conduction cardiaque,
- Atteinte des muscles des membres.

Très rarement :

- vision floue voire baisse de la vue,
- réactions cutanées avec rougeur et démangeaisons,
- chute de cheveux,
- problèmes respiratoires en cas d'asthme et/ou au décours d'un acte chirurgical, pouvant être très graves,
- atteinte chronique du foie,
- ralentissement marqué de la fréquence cardiaque,
- diminution dans le sang du nombre de plaquettes,

- atteintes rénales,
- maux de tête (en cas d'apparition de maux de tête, consultez votre médecin).

SIGNEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÊNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

6. CONSERVATION

- a) **NE PAS DÉPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR**
- b) **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**
- c) **MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DÉTÉRIORATION**

7. DATE DE RÉVISION DE LA NOTICE

ANNEXE III
ETIQUETAGE

DÉNOMINATION

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

FORME PHARMACEUTIQUE

LISTE DES EXCIPIENTS QUI ONT UN EFFET NOTOIRE

Lactose.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

NE PAS LAISSER A LA PORTE DES ENFANTS

LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTÉRIEURE AVANT UTILISATION

MISES EN GARDE SPÉCIALES

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES PRODUITS NON UTILISÉS
OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES PRODUITS**

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

MÉDICAMENT AUTORISÉ N°

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN
L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Sans objet.