

Saint-Denis, le

**Direction de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits
Biologiques**

Références :

CIS : 6 440 866 2
VNL

Décision

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
SANTÉ

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 les demandes de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentées par :

SANOFI AVENTIS FRANCE

les 03 et 27 octobre 2008 et le 21 novembre 2008

et concernant dans les rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit suivantes :

4.3 Contre-indications

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

4.8 Effets indésirables

Les annexes II, IIIA (Étiquetage) et IIIB (Notice) 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

Décide

Article 1er

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

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

de

SANOFI AVENTIS FRANCE
1-13 BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 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'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Saint-Denis, le

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

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 : arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène (cf. rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Effets cardiaques

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

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

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

La survenue sous traitement d'un bloc auriculo-ventriculaire du 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 (voir rubrique 4.8).

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

Manifestations 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 (voir rubrique 4.8).

Manifestations pulmonaires

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

Manifestations hépatiques

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

Manifestations neuromusculaires

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

Manifestations oculaires

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

Liées aux interactions médicamenteuses

L'association (voir rubrique 4.5) avec :

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

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

La prise d'amiodarone est déconseillée avec la ciclosporine, le diltiazem (voie injectable) et le vérapamil (voie injectable), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine et pentamidine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozone, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) et la méthadone (voir rubrique 4.5).

Liées aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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 s'en protéger.

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

En raison de l'augmentation possible du seuil de défibrillation et/ou de stimulation des défibrillateurs cardiaques implantables ou des pacemakers, il est recommandé de contrôler ce seuil avant et à plusieurs reprises après la mise en route d'un traitement par amiodarone ainsi que lors de toute modification de la posologie.

Anesthésie

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

Le traitement chronique par amiodarone est susceptible de s'additionner, en 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 (voir rubrique 4.8).

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

Médicaments antiarythmiques

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

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

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

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

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

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

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

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

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

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

Médicaments bradycardisants

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

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

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

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ **Ciclosporine**

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

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

+ **Diltiazem injectable**

Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire.

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

+ **Vérapamil injectable**

Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire.

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

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

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

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

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

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

+ **Méthadone**

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Anticoagulants oraux**

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

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

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

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

+ **Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)**

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

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

Surveillance clinique et ECG régulière.

+ **Dabigatran**

Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.

+ **Digitaliques**

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

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

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

+ **Diltiazem per os**

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

Surveillance clinique et ECG.

+ **Certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromyxine)**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ **Vérapamil per os**

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

Surveillance clinique et ECG.

+ **Esmolol**

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

Surveillance clinique et ECG.

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

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

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

+ **Lidocaïne**

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

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

+ **Orlistat**

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

Surveillance clinique et, si besoin, ECG.

+ **Phénytoïne (par extrapolation fosphénytoïne)**

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

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

+ **Simvastatine**

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ **Tacrolimus**

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

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

+ **Bradycardisants**

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

Association à prendre en compte

+ Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

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

Très fréquemment ($\geq 10\%$); fréquemment ($\geq 1\%$, $< 10\%$); peu fréquemment ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); rarement ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); très rarement ($< 0,01\%$).

Affections oculaires :

Très fréquemment :

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

Très rarement :

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquemment :

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

Fréquemment :

Pigmentations cutanées, lilacées 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,

Rashs cutanés, généralement peu spécifiques,

Dermatite exfoliatrice, sans que la relation avec le produit paraisse nettement établie,

Alopécie.

Affections endocriniennes :

• Manifestations thyroïdiennes

Très fréquemment :

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

Fréquemment :

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

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

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

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

- Autres affections endocriniennes

Très rares cas de SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) particulièrement en cas d'association avec des médicaments potentiellement inducteur d'hyponatrémie. Cf. également la rubrique "anomalie biologique".

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquemment :

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

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

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

Très rarement :

Bronchospasme plus particulièrement chez les patients asthmatiques.

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

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

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

Affections du système nerveux :

Fréquemment :

Tremblements ou autres symptômes extra-pyramidaux,

Troubles du sommeil dont cauchemars,

Neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes,

Peu fréquemment :

Myopathies.

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

Très rarement :

Ataxie cérébelleuse,

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

Affections hépatobiliaires :

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

Très fréquemment :

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.

Affections 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).

Affections gastro-intestinales:

Très fréquemment :

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

Affections des organes de reproduction et du sein :

Très rarement :

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

Affections vasculaires :

Très rarement :

Vascularite.

Investigations :

Rarement :

Rares hyponatrémies pouvant faire évoquer un SIADH.

Très rarement :

Atteinte rénale avec élévation modérée de la créatinine.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très rarement :

Thrombopénie

Affections du système immunitaire

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

Des cas d'angioedème ont été rapportés.

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Non modifié

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Non modifié

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

B.1. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation imposées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Non modifié

B.2. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament

Non modifié

B.3. Autres conditions

Non modifié

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

D. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Non modifié

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMÉRO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

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

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE CORDARONE 200 mg, comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CORDARONE 200 mg, comprimé sécable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Contre-indications

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),
 - et autres médicaments (arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène) (voir Prise ou utilisation d'autres médicaments).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

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.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

La prise d'amiodarone est déconseillée avec la ciclosporine, le diltiazem (voie injectable) et le vérapamil (voie injectable), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine et pentamidine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozié, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) et la méthadone (voir rubrique Prise ou utilisation d'autres médicaments).

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.

Si vous êtes porteur d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) ou d'un défibrillateur cardiaque implantable, il est recommandé de faire vérifier par votre médecin son bon fonctionnement avant et à plusieurs reprises après l'instauration du traitement par amiodarone ainsi que lors de toute modification de la posologie.

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.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ en association avec des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (troubles graves du rythme cardiaque) comme les médicaments indiqués dans le traitement des troubles du rythme (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, dofétilide, ibutilide, sotalol) et d'autres médicaments (tels que arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène).

Ce médicament DOIT ÊTRE ÉVITÉ en association avec la ciclosporine, le diltiazem injectable, le vérapamil injectable, certains antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozié, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) et avec la méthadone (voir rubrique Mises en garde spéciales)

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

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié.

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE CORDARONE 200 mg, comprimé sécable ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, CORDARONE 200 mg, comprimé sécable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

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) pouvant être très graves,
- 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),
- baisse du sodium dans le sang.

Fréquence indéterminée :

- hémorragie pulmonaire souvent associée à des problèmes respiratoires
- réactions d'allergie avec gonflement du visage et du cou.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié