

Direction des médicaments en cardiologie,  
endocrinologie, gynécologie, urologie  
Pôle "cardiovasculaire, thrombose, métabolisme"

**Références :**

CIS : 6 440 866 2  
VNL

**Décision**

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

**CORDARONE 200 mg, comprimé sécable**

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET 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 la décision d'autorisation de mise sur le marché octroyée le 20 octobre 1987 ;

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

**SANOFI AVENTIS FRANCE**

les 13 mai 2009, 20 janvier 2011, 8 avril 2011, 5 mars 2012, 13 juillet 2012, 7 janvier 2013, 29 août 2013 et 21 octobre 2015 ;

et concernant :

- les rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit suivantes :
  - 4.2 Posologie et mode d'administration
  - 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
  - 5.1 Propriétés pharmacodynamiques
  - 5.2 Propriétés pharmacocinétiques
  - 5.3 Données de sécurité précliniques

Les annexes IIIB (Notice) étant modifiées en conséquence.

Vu la notification de la mesure intermédiaire du 24 septembre 2015 ;

Vu les justifications présentées par le demandeur en date du 8 octobre 2015 en réponse à la notification susvisée ;

## **Décide**

### **Article 1er**

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

**CORDARONE 200 mg, comprimé sécable**

de

**SANOFI AVENTIS FRANCE**  
82 AVENUE RASPAIL  
94250 GENTILLY

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**

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait, 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

##### 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 ½ comprimé par jour (1 comprimé tous les deux jours) à 2 comprimés tous les jours.

##### Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de l'amiodarone chez l'enfant n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2.

#### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- bradycardie sinusale et blocs sino-auriculaires non appareillés,
- maladie du sinus non appareillée (risque d'arrêt sinusal),
- troubles conductifs auriculoventriculaires de haut degré non appareillés,
- hyperthyroïdie en raison de sa possible aggravation par l'amiodarone,
- hypersensibilité connue à l'iode, à l'amiodarone ou à l'un des excipients,
- les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse,
- allaitement,
- en association avec :
  - les médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone) :
    - les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
    - les antiarythmiques de classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide),
    - autres médicaments tels que : arsénieux, bépridil, cisapride, citalopram, escitalopram, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV (voir rubrique 4.5)
  - le télaprévir,
  - le cobicistat.

## 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<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré, d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc bifasciculaire doit faire arrêter le traitement. Un bloc auriculo-ventriculaire du 1<sup>er</sup> 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)
- Un tel effet arythmogène est possible en particulier en présence de facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QT tels que certaines associations médicamenteuses et/ou l'existence d'une hypokaliémie (voir rubrique 4.5 et 4.8). Le risque d'induire des torsades de pointes sous amiodarone apparaît moindre à degré égal d'allongement de l'intervalle qu'avec d'autres anti-arythmiques.

#### Manifestations thyroïdiennes :

- La présence d'iode dans la molécule fausse certains tests thyroïdiens (fixation de l'iode radioactif, PBI) ; néanmoins, un bilan thyroïdien est toujours possible (T3, T4, TSHus).
- 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 sensitives, 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).

#### Bradycardie sévère :

Des cas de bradycardie sévère, pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital et des troubles sévères de la conduction ont été observés quand l'amiodarone est utilisée en association avec le sofosbuvir seul ou en association avec un autre antiviral (DAA) agissant directement sur le virus de l'hépatite C (HCV), tels que daclatasvir, simeprevir, ou ledipasvir. En conséquence, l'administration concomitante de ces médicaments avec l'amiodarone n'est pas recommandée.

Si l'utilisation en association avec l'amiodarone ne peut pas être évitée, il est recommandé de surveiller étroitement les patients à l'initiation du traitement par le sofosbuvir seul ou en association avec d'autres DAA. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarrhythmie (devraient) doivent être continuellement contrôlés de manière appropriée pendant au moins 48 heures après l'initiation du traitement avec sofosbuvir.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, un contrôle approprié (devrait) doit aussi être effectué pour les patients qui ont arrêté de prendre de l'amiodarone dans les quelques mois précédents l'introduction du traitement avec sofosbuvir seul ou en association avec d'autres DAA.

Les patients recevant ces médicaments pour le traitement de l'hépatite C en association avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments qui baissent la fréquence cardiaque, (devraient) doivent être avertis des symptômes dus à une bradycardie et à un trouble sévère de la conduction et doivent prendre un avis médical urgent s'ils les ressentent.

#### **Liées à l'amiodarone :**

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, luméfántrine et pentamidine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol), les fluoroquinolones (autres que lévofloxacine et moxifloxacine), les laxatifs stimulants, la méthadone, et le fingolimod (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 Lapp 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 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.
- 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 termes 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, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.**

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

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

### **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes**

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (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 le dolasétron, 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, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

### **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...etc.

### **Effets de l'amiodarone sur d'autres médicaments**

L'amiodarone et/ou son métabolite, la deséthylamiodarone, inhibe le CYP1A1, le CYP1A2, le CYP3A4, le CYP2C9, le CYP2D6 et la glycoprotéine P, et peut augmenter l'exposition de leurs substrats.

En raison de la longue durée d'action de l'amiodarone, ces interactions peuvent être observées pendant plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.

### **Effets d'autres médicaments sur l'amiodarone**

Les inhibiteurs du CYP3A4 et CYP2C8 peuvent potentiellement inhiber le métabolisme de l'amiodarone et augmenter son exposition.

Il est recommandé d'éviter les inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple le jus de pamplemousse et certains médicaments) au cours d'un traitement par amiodarone.

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

- + **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe (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, citalopram, escitalopram, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV**

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

#### + **Télaprévir**

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

#### + **Cobicistat**

Risque de majoration des effets indésirables de l'amiodarone par diminution de son métabolisme

## Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

### + **Sofosbuvir**

Uniquement lors de la bithérapie daclatasvir/sofosbuvir ou lédipasvir/sofosbuvir :

Survenue de bradycardie éventuellement brutale, pouvant avoir des conséquences fatales.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG étroite, en particulier pendant les premières semaines de traitement par la bithérapie.

### + **Substrats du CYP3A4**

L'amiodarone, inhibiteur du CYP 3A4, augmente les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4, pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.

### + **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.

### + **Fingolimod**

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénérgique.

Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

### + **Vérapamil injectable**

Risque de bradycardie ou 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 ventriculaire, 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 monitorée.

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

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

### + **Méthadone**

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

### + **Fluoroquinolones autres que lévofloxacine et moxifloxacine (associations contre indiquées) :**

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

### + **Laxatifs stimulants**

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

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

### + **Fidaxomicine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine

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

### + **Substrats de la P-gp**

L'amiodarone est un inhibiteur de la P-gp. La co-administration avec des substrats de la P-gp peut entraîner une augmentation de leur exposition.

### + **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.

### + **Dabigatran**

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

Dans l'indication post-chirurgicale : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.

### + **Substrats du CYP2C9**

L'amiodarone augmente les concentrations des substrats du CYP2C9 tels que les antivitamines K et la phénytoïne.

### + **Antivitamines K**

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.

### + **Phénytoïne (et, 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.

### + **Substrats du CYP2D6**

#### • **Flécaïnide**

L'amiodarone augmente les concentrations plasmatiques de la flécaïnide par inhibition du cytochrome CYP2D6. La posologie de la flécaïnide doit être ajustée.

### + **Substrats du CYP3A4**

L'amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques des substrats de ce cytochrome, pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.

#### • **Statines (simvastatine, atorvastatine, lovastatine)**

Le risque de toxicité musculaire (ex. rhabdomyolyse) est augmenté lors de l'administration concomitante d'amiodarone avec les statines métabolisées par le CYP3A4. Il est recommandé d'utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

### + **Autres molécules métabolisées par le CYP3A4 (lidocaïne, tacrolimus, sildénafil, midazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine, triazolam)**

L'amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques de ces molécules pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.

### + **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.

### + **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

+ **Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol)**

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.

+ **Esmolol**

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

+ **Diltiazem per os**

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

+ **Vérapamil per os**

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

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

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

+ **Hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), 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 favorisante).

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

+ **Bradycardisants**

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

+ **Orlistat**

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

+ **Tamsulosine**

Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.  
Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

+ **Voriconazole**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par possible diminution du métabolisme de l'amiodarone.  
Surveillance clinique et ECG, et adaptation éventuelle de la posologie de l'amiodarone.

**Associations 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

- Erythème au cours de radiothérapies,
- Rashs cutanés, généralement peu spécifiques,
- Dermate 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 inexpliqué, 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. Voir également la rubrique « investigations »

### **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) (voir rubrique 4.4).

#### 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 sensibles, 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 de 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 auriculoventriculaires de différents degrés).

### Très rarement :

Bradycardie marquée, plus exceptionnellement arrêt sinusal, rapportés dans certains cas (dysfonctionnement sinusal, sujets âgés).

### Fréquence indéterminée :

Torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5)

## **Affections gastro-intestinales :**

### Très fréquemment :

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

### Fréquence indéterminée :

Pancréatite/pancréatite aiguë

## **Affections des organes de reproduction et du sein :**

### Très rarement :

Epididymite. 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 et/ou d'urticaire ont été rapportés.

## **Troubles généraux :**

### Fréquence indéterminée :

Granulome essentiellement rapporté au niveau de la moelle osseuse.

## **Déclaration des effets indésirables suspectés :**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

Non modifié

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : **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<sub>95%</sub> 0,78 - 0,99; P = 0,030) et de 29 % de la mortalité rythmique (IC<sub>95%</sub> 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.

#### **Population pédiatrique :**

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez l'enfant. Dans les études publiées, la tolérance de l'amiodarone a été évaluée chez 1118 enfants présentant des arythmies variées.

Dans des essais cliniques pédiatriques, les doses suivantes ont été utilisées :

- traitement d'attaque : 10 à 20 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours (ou 500 mg/m<sup>2</sup>/jour si la dose est exprimée en surface corporelle)
- traitement d'entretien : la dose minimale efficace doit être utilisée ; selon la réponse individuelle, celle-ci peut varier entre 5 et 10 mg/kg/jour (ou 250 mg/m<sup>2</sup>/jour si la dose est exprimée en surface corporelle).

## 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.

L'amiodarone est principalement métabolisée par le cytochrome CYP4503A4, mais également par le CYP2C8. L'amiodarone et son métabolite, la deséthylamiodarone, sont des inhibiteurs potentiels in vitro des cytochromes CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 et CYP2C8. L'amiodarone et la deséthylamiodarone peuvent aussi inhiber les protéines de transport telles que la P-gp et l'OCT2 (protéine de transporteur de cation organique). Une étude a en effet montré une augmentation de 1,1 % de la concentration en créatinine (un substrat de l'OCT2).

Les données in vivo décrivent une interaction de l'amiodarone avec les substrats des CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, et de la P-gp.

### **Population pédiatrique :**

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez l'enfant.

Selon les données publiées disponibles et limitées, aucune différence sur les paramètres pharmacocinétiques n'a été mise en évidence entre les adultes et les enfants.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, l'amiodarone a entraîné une augmentation du nombre des tumeurs folliculaires de la thyroïde (adénomes et/ou carcinomes) chez les rats des 2 sexes pour des expositions cliniquement pertinentes.

Les résultats des études de mutagénicité étant négatifs, l'hypothèse d'un mécanisme épigénétique plutôt que génotoxique est proposée pour expliquer l'induction de ce type de tumeur.

Chez la souris, si aucun carcinome n'a été observé, une hyperplasie dose-dépendante des follicules thyroïdiens a été cependant mise en évidence. Ces effets sur la thyroïde du rat et de la souris sont probablement dus aux effets de l'amiodarone sur la synthèse et/ou la libération des hormones thyroïdiennes. La pertinence de ces résultats pour l'homme est faible.

## **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 RENOUELEMENT 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 MARCHÉ**

**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 UTILISÉ ?

#### 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 déjà dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### Contre-indications

##### **Ne prenez jamais CORDARONE 200 mg, comprimé sécable :**

- Si vous êtes allergique à l'iode.
- Si vous êtes allergique à l'amiodarone (la substance active) ou à l'un des autres composants contenus dans Cordarone. Vous trouverez la liste des composants à la rubrique 6.
- Si vous souffrez d'hyperthyroïdie (maladie de la glande thyroïde).
- Si vous présentez certains troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque.
- Si votre rythme cardiaque est trop lent.
- Si vous êtes enceinte de plus de 3 mois.
- Si vous allaitez.
- Si vous prenez un autre médicament, assurez-vous que l'association avec Cordarone n'est pas contre-indiquée (voir le paragraphe « Prise d'autres médicaments »).

#### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

##### **Avertissements et précautions**

N'interrompez jamais ce traitement sans l'avis de votre médecin.

##### **Chez l'enfant :**

La tolérance et l'efficacité de ce médicament ne sont pas connues.

##### **Si vous êtes porteur d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) ou d'un défibrillateur cardiaque implantable :**

Vous devrez faire vérifier par votre médecin son bon fonctionnement avant et à plusieurs reprises après le début du traitement, ainsi que lors de toute modification de la posologie.

## **Pendant le traitement :**

### **Prévenez votre médecin :**

- Si votre rythme cardiaque est à nouveau trop rapide ou anormalement lent,
- Si vous vous sentez anormalement essoufflé,
- Si vous avez des difficultés à respirer,
- Si vous présentez une toux sèche, isolée ou associée à une altération de votre état de santé,
- Si vous avez de la fièvre, ou êtes fatigué, de façon inexplicquée, ou prolongée,
- Si vous avez la diarrhée,
- Si vous avez perdu du poids,
- Si vous avez des douleurs musculaires,
- Si votre vue baisse.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez l'anesthésiste que vous prenez ce médicament.
- Protégez-vous du soleil pour éviter la survenue d'une réaction similaire à un « coup de soleil ».
- Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin de surveiller votre thyroïde et votre foie.

### *Interactions avec d'autres médicaments*

### **Autres médicaments et CORDARONE 200 mg, comprimé sécable :**

Ce médicament ne doit pas être utilisé si vous prenez déjà l'un des médicaments suivants :

- D'autres médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque tels que : quinidine, hydroquinidine, disopyramide, dofétilide, ibutilide, sotalol,
- d'autres médicaments tels que :
  - les arsénieux,
  - le bépridil,
  - le cisapride,
  - le citalopram,
  - le diphémanil,
  - le dolasétron par voie intraveineuse,
  - la dompéridone,
  - la dronédarone,
  - l'escitalopram,
  - l'érythromycine par voie intraveineuse,
  - la lévofloxacine,
  - la méquitazine,
  - la mizolastine,
  - la moxifloxacine,
  - le prucalopride,
  - la spiramycine par voie intraveineuse,
  - le torémifène,
  - la vincamine par voie intraveineuse.

Ces médicaments sont susceptibles de donner des torsades de pointes (troubles graves du rythme cardiaque).

- le télaprévir,
- le cobicistat.

Sauf avis contraire du médecin, vous ne devez pas prendre ce médicament si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- de la ciclosporine,
- du diltiazem injectable ou du vérapamil injectable,
- certains antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine),
- certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozone, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol),
- de la méthadone,
- certains antibiotiques de la famille des fluoroquinolones (autres que lévofloxacine et moxifloxacine),
- de la fidaxomicine
- des laxatifs stimulants,
- du fingolimod.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- sofosbuvir en association avec un autre antiviral agissant directement sur le virus de l'hépatite C (HCV) (tels que daclatasvir, simeprevir, ou ledipasvir).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en 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*

#### **Posologie**

##### **Posologie et durée de traitement**

La dose varie d'une personne à l'autre.

Elle est habituellement :

- en début de traitement (traitement d'attaque) de 3 comprimés par jour, pendant 8 à 10 jours,
- puis les jours suivants (en traitement d'entretien), de 1/2 comprimé à 2 comprimés par jour.

##### **Utilisation chez les enfants**

Il n'existe que des données limitées sur l'efficacité et la sécurité chez l'enfant. Votre médecin déterminera la posologie appropriée.

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 de votre médecin.

##### **Mode d'administration**

Vous devez prendre vos comprimés avec un peu d'eau (voie orale).

Vous pouvez les avaler avant, pendant ou en dehors des repas. Le fait de les écraser ne modifie pas leur efficacité.

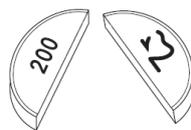


Le comprimé de Cordarone est facilement reconnaissable grâce aux 2 logos qui sont gravés à la surface.

Si votre médecin vous a prescrit un demi-comprimé (une ou plusieurs fois par jour), coupez-le comme indiqué ci-dessous.

Le comprimé de Cordarone est sécable : vous pouvez facilement le casser en 2 parts égales.

Pour le couper en 2, appuyer avec le pouce sur la surface plane.



#### *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 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Très fréquemment :**

- micro-dépôts dans la cornée pouvant donner des troubles de la vue tels que perception de brouillard ou de halos colorés,
- réaction cutanée exagérée au soleil (photosensibilisation),
- modification des hormones thyroïdiennes sans signes apparents de maladie de la thyroïde,
- augmentation dans le sang de certains enzymes du foie (les transaminases),
- troubles digestifs (nausées, vomissements, modification du goût).

#### **Fréquemment :**

- coloration grise de la peau,
- maladie de la thyroïde pouvant se manifester par une prise de poids, une frilosité et de la fatigue (hypothyroïdie) ou, au contraire, un amaigrissement (hyperthyroïdie). Des formes graves d'hyperthyroïdie peuvent mettre en jeu le pronostic vital,
- atteintes pulmonaires pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire et mettre en jeu le pronostic vital ; pleurésie. En cas d'apparition de symptômes tels qu'une toux sèche, un essoufflement, de la fièvre ou de la fatigue, consultez immédiatement votre médecin,
- symptômes extrapyramidaux dont tremblements,
- troubles du sommeil dont cauchemars,
- atteinte des nerfs (neuropathie périphérique),
- hépatite aigüe avec ou sans jaunisse pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- ralentissement du rythme cardiaque.

#### **Peu fréquemment :**

- un ralentissement cardiaque ou l'apparition paradoxale de troubles du rythme peuvent être observés
- atteinte des muscles des membres (myopathie).

#### **Rarement :**

Diminution du taux de sodium dans le sang (hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique).

### **Très rarement :**

- vision floue voire baisse de la vue pouvant évoluer vers la cécité (perte totale de la vue),
- réactions cutanées avec rougeur et parfois desquamation,
- chute de cheveux,
- défaillance respiratoire notamment après un acte chirurgical, pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- hépatite chronique,
- ralentissement important du rythme cardiaque (arrêt sinusal),
- diminution dans le sang du nombre de plaquettes,
- augmentation du taux sanguin de créatinine (trouble affectant les reins),
- mouvement désordonnés (ataxie),
- inflammation des petits vaisseaux (vascularite).
- douleur et inflammation dans la région du testicule (épididymite),
- maux de tête, augmentation de la pression à l'intérieur du crâne pouvant entraîner un œdème cérébral.  
Dans ce cas, ne le sous-estimez pas et consultez votre médecin

### **Fréquence indéterminée :**

- saignement d'origine pulmonaire (hémoptysie),
- angio-œdème (brusque gonflement du visage et du cou pouvant entraîner une difficulté à respirer),
- urticaire,
- rythme cardiaque irrégulier pouvant mettre la vie en danger (« torsades de pointes »),
- inflammation du pancréas (pancréatite/pancréatite aiguë)
- granulome essentiellement rapporté au niveau de la moelle osseuse.

### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un effet indésirable qu'il soit ou non mentionné dans cette notice, prévenez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de santé (infirmière...). Vous pouvez également signaler cet effet indésirable directement au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez à l'aide du formulaire de signalement disponible sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **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