

Saint - Denis, le

Direction Direction des médicaments en cardiologie,
rhumatologie, stomatologie, endocrinologie,
gynécologie, urologie, pneumologie, ORL,
allergologie
Pôle Cardiovasculaire, thrombose, métabolisme,
rhumatologie, stomatologie
Dossier suivi par
Tél +33 (0) 1 55 87
Courriel
CIS 6 440 866 2
NL
Procédure N° Nationale
N° sortant 2018103000281

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

Référence ANSM à rappeler dans toutes les correspondances:

N° Dossier 201809190065

Madame, Monsieur,

Par lettre datée du 14 septembre 2018 et reçue le 18 septembre 2018, vous m'avez adressé, conformément au « CMDh STANDARD OPERATING PROCEDURE-PROCEDURE FOR ARTICLE 61(3) CHANGES TO PATIENT INFORMATION », une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

CORDARONE 200 mg/3 ml, comprimé sécable

concernant :

Notification 61(3) : modifications de l'étiquetage et/ou notice d'un médicament sans impact sur le RCP.

Je vous informe qu'une suite favorable est réservée à votre demande et je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de votre spécialité.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de sa date de réception. Vous voudrez bien rappeler en objet la référence ANSM dans toutes vos correspondances.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Références	
NL	CIS
	6 440 866 2

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 règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, ainsi que les lignes directrices relatives à son application ;

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 octroyée le 17 janvier 1990, modifiée ;

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

SANOFI-AVENTIS

en date du 14/09/2018 ;

et concernant :

les rubriques de l'Etiquetage.

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **CORDARONE 200 mg, comprimé sécable** de **SANOFI-AVENTIS FRANCE** 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

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'amiodarone 200 mg
Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention des récurrences des :

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

Traitement des tachycardies supraventriculaires :

Ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement d'attaque

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

Traitement d'entretien

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

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.

Mode d'administration

Voie orale.

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 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^{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).
- 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 rubriques 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'autre 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)

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou pouvant être d'évolution fatale peuvent survenir. Si des symptômes ou signes évocateurs de ces syndromes apparaissent (comme une éruption cutanée évolutive avec des bulles ou des lésions des muqueuses), le traitement par l'amiodarone doit être immédiatement arrêté.

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 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 en association avec d'autres DAA. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarrhythmie 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 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 d'autres médicaments qui baissent la fréquence cardiaque, doivent être avertis des symptômes dus à une bradycardie et à un trouble sévère de la conduction et doivent prendre un avis médical s'ils en 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),

certaines 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 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 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 intraveineuse 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, luméfántrine, 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 CYP1A, 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

+ 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, 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

+ Sofosbuvir

Uniquement lors de la bithérapie daclatasvir/sofosbuvir ou lédirasvir/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 CYP3A4, 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 adrénergique.

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

+ 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 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 favorisant).

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

+ Fidaxomicine

Augmentation des concentrations plasmatiques de la 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 favorisant).

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.

Association à prendre en compte

+ Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'amiodarone lorsqu'elle est administrée au premier trimestre de la grossesse.

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

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

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2^{ème} trimestre.

Allaitement

L'amiodarone et son métabolite, ainsi que l'iode, passent dans le lait à des concentrations supérieures au plasma maternel. En raison du risque d'hypothyroïdie chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

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

Très fréquemment ($\geq 10\%$) ; fréquemment ($\geq 1\%$, $< 10\%$) ; peu fréquemment ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) ; rarement ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) ; très rarement ($< 0,01\%$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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,
- Rashes cutanés, généralement peu spécifiques,
- Dermatite exfoliatrice, sans que la relation avec le produit paraisse nettement établie,
- Alopecie.

Fréquence indéterminée :

- Eczéma,
- Réactions cutanées sévères parfois fatales comme la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et le syndrome de Stevens-Johnson,
- Dermatites bulleuses,
- Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

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. 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 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.

Fréquence indéterminée :

Syndrome parkinsonien, parosmie.

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, sécheresse de la bouche, constipation

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rarement :

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

Fréquence indéterminée :

Baisse de la libido

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.

Fréquence indéterminée :

Neutropénie, agranulocytose.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée:

Des cas d'angioedème et/ou d'urticaire ont été rapportés.

Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, voire choc.

Troubles généraux

Fréquence indéterminée :

Granulome, essentiellement rapporté au niveau de la moelle osseuse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée :

Diminution de l'appétit

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée :

Etat confusionnel, délire, hallucination

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquence indéterminée

Syndrome lupique.

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.signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

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

L'amiodarone et ses métabolites ne sont pas dialysables.

5. 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 adrénériques;
- 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 (IC95% 0,78 - 0,99; P = 0,030) et de 29 % de la mortalité rythmique (IC95% 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/m²/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/m²/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 CYP3A4, 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

Lactose, amidon de maïs, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).

50 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).

100 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

- 34009 302 565 0 3 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).
- 34009 559 001 2 2 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).
- 34009 330 537 8 9 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).

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

Date de première autorisation: 20 Octobre 1987.

Date de dernier renouvellement: 20 Octobre 2007.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE II

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

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

Sans objet.

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

LABORATOIRES SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1 RUE DE LA VIERGE
33440 AMBARES
FRANCE

ou

CHINOIN PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL WORKS PRIVATE CO LTD

LEVAI U.5
2112 VERESEGYHAZ
HONGRIE

ou

SANOFI AVENTIS S.A

CTRA. C35 LA BATLLORIA A HOSTALRIC, KM 63.09
17404 RIELLS I VIABREA
(GIRONA)
ESPAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Lactose

Amidon de maïs.....

Povidone excipient

Silice colloïdale anhydre.....

Stéarate de magnésium

Pour un comprimé de

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

Chlorhydrate d'amiodarone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chlorhydrate d'amiodarone 200 mg
Pour un comprimé sécable.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé sécable.

Boite de 30, 50 ou 100.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas +30°C.

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

Sans objet.

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

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

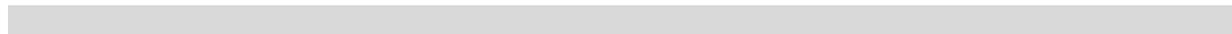
PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Sans objet.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUES**

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

Chlorhydrate d'amiodarone

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

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

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

Chlorhydrate d'amiodarone

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CORDARONE 200 mg, comprimé sécable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CORDARONE 200 mg, comprimé sécable ?
3. Comment prendre CORDARONE 200 mg, comprimé sécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CORDARONE 200 mg, comprimé sécable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

Classe pharmacothérapeutique : ANTIARYTHMIQUE CLASSE III - code ATC : C01BD01.

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

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

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

Ne prenez jamais CORDARONE 200 mg, comprimé sécable :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'amiodarone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous êtes allergique à l'iode ;
- 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 200 mg n'est pas contre-indiquée (voir le paragraphe « Autres médicaments et CORDARONE 200 mg, comprimé sécable »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre CORDARONE 200 mg, comprimé sécable.

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

Enfants

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

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, luméfantrine, pentamidine) ;
- certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, 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.

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 inexplicable, 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 ;
- Si vous présentez des réactions sévères de la peau comme une éruption de bulles avec décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps et mettre votre vie en danger. Si de tels symptômes apparaissent, vous devez immédiatement arrêter votre traitement.
- 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.

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, c'est-à-dire à partir du 2ème trimestre de la grossesse.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

N'allaites pas si vous prenez ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable contient du lactose.

Ce médicament contient un sucre (le lactose) qui se décompose en galactose et en glucose. 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).

3. COMMENT PRENDRE CORDARONE 200 mg, comprimé sécable ?

Posologie et durée du 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.



Si vous avez pris plus de CORDARONE 200 mg, comprimé sécable que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre CORDARONE 200 mg, comprimé sécable :

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

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

Si vous arrêtez de prendre CORDARONE 200 mg, comprimé sécable :

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament 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 tels que des tremblements,
- troubles du sommeil dont cauchemars,
- atteinte des nerfs (neuropathie périphérique),
- hépatite aigüe 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),
- mouvements 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 pointe »),
- inflammation du pancréas (pancréatite/pancréatite aigüe),
- granulome, incluant granulome de la moelle osseuse.
- problème de peau avec des démangeaisons, des rougeurs et une sensation de brûlure (eczéma),
- éruption de bulles avec décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps et vous mettre en danger (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson),
- maladie de la peau avec lésions bulleuses (dermatite bulleuse),

- réaction allergique grave (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) associant plusieurs symptômes tels que de la fièvre, une éruption sur la peau, une augmentation de la taille des ganglions, une atteinte du foie, du rein, et des anomalies des examens sanguins telles qu'une augmentation du nombre de certains globules blancs (éosinophiles),
- perception d'odeurs souvent désagréables (parosmie),
- ensemble de symptômes tels que rigidité, lenteur des mouvements, tremblements, également observés dans la maladie de Parkinson,
- sécheresse de la bouche,
- constipation,
- baisse du désir sexuel,
- quantité insuffisante de certains globules blancs dans le sang (neutropénie, agranulocytose),
- réaction allergique grave avec notamment un malaise brutal, une baisse importante de la tension artérielle, une accélération du rythme cardiaque et une difficulté à respirer (réaction anaphylactique/anaphylactoïde, incluant un choc),
- diminution de l'appétit,
- état de confusion, délire, hallucination.
- syndrome lupique (une maladie où le système immunitaire attaque diverses parties du corps et entraîne douleur, rigidité et gonflement des articulations et rougeur de la peau, parfois en forme d'ailes de papillon sur le visage).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CORDARONE 200 mg, comprimé sécable ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte.

Ce médicament doit être conservé à une température inférieure à 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

- La substance active est :
Chlorhydrate d'amiodarone..... 200 mg
Pour un comprimé sécable.
- Les autres composants sont : lactose, amidon de maïs, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que CORDARONE 200 mg, comprimé sécable et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimé sécable.

Une boîte peut contenir 30, 50 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

Fabricant

LABORATOIRES SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1 RUE DE LA VIERGE
33440 AMBARES
FRANCE

ou

CHINOIN PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL WORKS PRIVATE CO LTD
LEVAI U.5
2112 VERESEGYHAZ
HONGRIE

ou

SANOFI AVENTIS S.A
CTRA. C35 LA BATLLORIA A HOSTALRIC, KM 63,09
17404 RIELLS I VIABREA
(GIRONA)
ESPAGNE

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

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).