

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORDARONE 200 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Cordarone contient 200 mg de chlorhydrate d'amiodarone.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 71 mg par comprimé.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour administration par voie orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement de la fréquence cardiaque ou retour au rythme sinusal. Prévention des récives de tachycardies supraventriculaires, par exemple la fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire. (Tout patient qui présente une fibrillation auriculaire depuis plus de 48 heures et qui est traité par amiodarone doit préalablement être mis sous anticoagulants, sauf s'il existe une contre-indication à ces derniers produits, voir rubrique 4.4.1.).
- Traitement et prévention des récives de troubles du rythme jonctionnel : tachycardies jonctionnelles dues à un rythme réciproque, troubles du rythme associés à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Extrasystoles invalidantes avec conséquences hémodynamiques délétères, qu'elles soient d'origine auriculaire, jonctionnelle ou ventriculaire, en cas d'échec ou de contre-indication des traitements classiques.

N.B.

1. Cordarone solution injectable peut être utilisé lorsqu'une réponse rapide est nécessaire dans les traitements de troubles du rythme sévères.
2. La forme orale est indiquée comme premier choix chez les patients présentant une cardiopathie ischémique sous-jacente ou une diminution de la fonction ventriculaire gauche. Dans les autres cas qui correspondent à l'indication, Cordarone constituera le deuxième choix. Son utilisation est recommandée lorsque le traitement classique se révèle insuffisant, inefficace ou contre-indiqué.

RCP

LU MA numbers + update AE details

1/19

Basis: Type IB PSUUSA implementation + PAC split SmPC

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes

Dans la plupart des cas, le schéma posologique suivant peut être recommandé :

La dose de charge est habituellement de 3 comprimés par jour ; dès qu'une amélioration suffisante est apparue – c'est-à-dire le plus souvent après 1 à 2 semaines – la posologie sera progressivement réduite jusqu'à atteindre la dose d'entretien minimale qui, si possible, sera de 1 comprimé par jour. Si cette posologie se révèle insuffisante, elle sera augmentée par paliers de 100 ou 200 mg ($\frac{1}{2}$ à 1 comprimé) jusqu'à ce que l'effet thérapeutique souhaité soit obtenu.

Dans les cas sévères et rebelles, il peut être nécessaire d'administrer une dose de charge supérieure à 3 comprimés par jour ; elle peut être de 4 à 5 comprimés par jour pendant de courtes périodes, sous surveillance électrocardiographique.

Pour obtenir plus rapidement l'effet thérapeutique souhaité – c'est-à-dire atteindre une concentration suffisante dans le tissu cardiaque sur une période plus courte – certains préconisent une dose de charge de 6 comprimés par jour pendant 3 à 4 jours.

Le respect d'une fenêtre thérapeutique de 2 jours par semaine (pendant lesquels Cordarone n'est pas administré) a été conseillé et est possible parce que l'effet thérapeutique persiste un certain temps.

Les comprimés peuvent être répartis sur 1, 2 ou 3 prises par jour, pendant ou à la fin du repas, avec un peu de liquide.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie ne doit pas être adaptée car l'élimination rénale du produit est négligeable.

Si un traitement par amiodarone est nécessaire chez un patient insuffisant hépatique, la posologie sera aussi faible que possible et sera adaptée en fonction des taux sanguins.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'amiodarone chez les enfants n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypersensibilité à l'iode.
- Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire et maladie du nœud sinusal sans pacemaker (risque d'arrêt sinusal), troubles sévères de la conduction auriculo-ventriculaire sauf si un pacemaker a été placé.
- Association avec des médicaments qui donnent lieu à des torsades de pointes (voir rubrique 4.5.).
- Troubles thyroïdiens.

- Grossesse, sauf dans des cas exceptionnels. (Voir rubrique 4.6.)
- Allaitement (Voir rubrique 4.6.).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

4.4.1. Mises en garde spéciales

- Au plan cardiologique (voir également rubrique 4.8.)

Des modifications spécifiques de l'électrocardiogramme peuvent être observées chez les patients traités par Cordarone. Il s'agit d'un allongement de l'intervalle QT avec une morphologie particulière de l'onde T qui est crochetée, parfois associée à une onde U haute et large. Ces modifications ECG qui pourraient rendre difficile l'interprétation des tracés ne sont pas des signes d'intoxication par le produit mais indiquent simplement l'imprégnation du myocarde par l'amiodarone. Un allongement très marqué de l'intervalle QT peut toutefois indiquer une posologie trop élevée, qu'il convient de réduire, ou une éventuelle hypokaliémie associée qui doit être contrôlée via un ionogramme sérique ; elle peut même être un signe annonciateur d'une bradycardie sévère, de troubles de la conduction avec rythme idioventriculaire voire d'une tachycardie ventriculaire atypique (torsades de pointes), surtout chez les sujets âgés et/ou les personnes qui reçoivent simultanément d'autres anti-arythmiques.

Dans ce cas, le traitement doit être interrompu.

L'apparition de nouvelles arythmies ou l'aggravation des arythmies traitées, avec parfois une issue fatale, a été rapportée. Il est important mais difficile de faire la différence entre un manque d'efficacité du produit et un effet pro-arythmogène, associé ou non à une détérioration de la fonction cardiaque. Les effets pro-arythmogènes sont plus rares avec l'amiodarone qu'avec les autres anti-arythmiques et apparaissent généralement en présence de facteurs qui allongent l'intervalle QT comme en cas de certaines associations de médicaments et/ou de troubles électrolytiques (voir rubriques 4.5 et 4.8). Malgré l'allongement de l'intervalle QT, l'amiodarone a une faible activité torsadogénique.

Dans de très rares cas, il peut y avoir aggravation d'une insuffisance cardiaque préalable modérée à manifeste ; dans ces cas, il convient d'adapter le traitement au moyen de cardiotoniques et/ou de diurétiques (voir Interactions Cordarone et digoxine à la rubrique 4.5.).

Le ralentissement modéré de la fréquence cardiaque, qui est la manifestation clinique d'un des mécanismes d'action du produit, peut éventuellement donner lieu à une bradycardie plus ou moins prononcée, en particulier chez les sujets âgés ou les patients traités par digitaliques. Chez ces patients, il convient donc de surveiller l'évolution de la fréquence cardiaque.

Une diminution de la fréquence cardiaque diurne en-dessous de 45 à 50 pulsations par minute requiert l'interruption temporaire du traitement jusqu'à ce que la fréquence cardiaque revienne à environ 60 pulsations par minute. Toujours en raison de l'effet bradycardisant du produit, on évitera de l'administrer en même temps qu'un β -bloquant ou un antagoniste calcique bradycardisant ainsi que chez les patients sans pacemaker présentant un bloc sino-auriculaire ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Chez les patients insuffisants cardiaques ou les patients qui ont fait un infarctus chez qui il existe un risque d'arythmie sévère ou chez les patients présentant une cardiopathie ischémique dilatée, il a cependant été démontré que

l'association d'amiodarone et d'un β -bloquant pouvait avoir un effet synergique bénéfique, ce qui n'empêche pas que le rythme cardiaque doit être strictement surveillé.

L'amiodarone doit être arrêtée en cas d'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du 2^e ou du 3^e degré, d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc bifasciculaire.

Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC (virus de l'hépatite C).

L'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients sous traitements contenant du sofosbuvir qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance cardiaque comme indiqué ci-dessus doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement contenant du sofosbuvir.

Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone en association avec des traitements contenant du sofosbuvir doivent être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

- Au plan de la coagulation

Tout patient qui présente une fibrillation auriculaire depuis plus de 48 heures et qui est traité par amiodarone doit préalablement être placé sous anticoagulants, sauf s'il existe une contre-indication à ces produits.

- Au plan endocrinologique (hyperthyroïdie) (voir également rubriques 4.4.2. et 4.8.)

Une hyperthyroïdie peut apparaître pendant le traitement par amiodarone ou plusieurs mois après son arrêt.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie doit être systématiquement envisagé en présence de signes d'alarme qui sont souvent discrets : perte de poids, survenue d'arythmies, d'un angor, d'une insuffisance cardiaque. La surveillance doit être poursuivie pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Toute suspicion d'hyperthyroïdie doit inciter à pratiquer un dosage de la TSHu et peut motiver une étude de la fonction thyroïdienne.

La diminution de la TSHu permet de confirmer le diagnostic. Dans ce cas, il faut arrêter le traitement. La guérison clinique est la plupart du temps amorcée en quelques semaines mais elle dure quelques mois : la guérison clinique précède la normalisation des tests de fonction

thyroïdienne. Les formes sévères, avec un tableau clinique de thyrotoxicose et parfois une issue fatale, requièrent un traitement en urgence ; le traitement doit être adapté au cas par cas: antithyroïdiens (qui ne sont pas toujours efficaces), corticoïdes, β -bloquants.

Dans les cas d'hyperthyroïdie sous Cordarone, il faut penser que l'effet bradycardisant du produit peut, dans une certaine mesure, masquer la tachycardie classiquement observée dans cette affection.

- Au plan pulmonaire (voir également rubrique 4.8.)

L'apparition d'une dyspnée d'effort, isolée ou en association avec une altération de l'état général (fatigue, amaigrissement, fièvre légère) ainsi qu'une toux sèche peut être liée à une toxicité pulmonaire comme une pneumopathie interstitielle et requiert un contrôle radiologique (une angiographie pulmonaire est formellement déconseillée).

Le traitement par amiodarone doit être réévalué puisque l'arrêt précoce de l'amiodarone entraîne généralement la régression de la pneumopathie interstitielle. Une corticothérapie associée peut être proposée. Les signes cliniques disparaissent habituellement en 3 ou 4 semaines alors que l'amélioration radiologique et fonctionnelle est plus lente (plusieurs mois).

De très rares cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de l'administration intraveineuse d'amiodarone. Si l'on suspecte ce diagnostic, une radiographie du thorax doit être pratiquée. Le traitement par amiodarone doit être réévalué puisque la pneumopathie interstitielle est généralement réversible s'il y a arrêt précoce de l'amiodarone et on envisagera une corticothérapie.

De très rares cas de complications respiratoires sévères (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) avec parfois une évolution fatale ont été observés, le plus souvent immédiatement après une intervention chirurgicale ; une interaction avec une concentration élevée d'oxygène a été suggérée (voir également rubriques 4.5. et 4.8).

- Au plan hépatique (voir également rubrique 4.8.)

Un suivi strict des tests de fonction hépatique (transaminases) est recommandé dès l'instauration du traitement par amiodarone ainsi qu'à intervalles réguliers en cours de traitement.

Des troubles hépatiques aigus (y compris une insuffisance hépatocellulaire sévère ou une insuffisance hépatique parfois fatale) ainsi que des troubles hépatiques chroniques peuvent apparaître avec les formes orale et intraveineuse et dans les premières 24 heures suivant l'administration I.V. d'amiodarone.

La dose d'amiodarone doit donc être réduite ou le traitement arrêté lorsque les transaminases sont supérieures à trois fois les valeurs normales.

Les signes cliniques et biologiques de troubles hépatiques chroniques dus à l'administration d'amiodarone orale peuvent être minimes (hépatomégalie, augmentation des transaminases de 1,5 à 5 fois les valeurs normales) et réversibles à l'arrêt du traitement mais des cas fatals ont été rapportés.

- Au plan neuromusculaire (voir également rubrique 4.8.)

L'amiodarone peut donner lieu à des neuropathies périphériques sensorimotrices et/ou des myopathies. Il y a habituellement guérison dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement mais elle peut parfois être incomplète.

- Au plan ophtalmologique (voir également rubrique 4.8.)
Un contrôle ophtalmologique régulier est recommandé lorsque la dose d'entretien d'amiodarone orale est élevée. En cas de vue trouble ou de diminution de la vision, un examen ophtalmologique comprenant un fond d'œil doit rapidement être réalisé. S'il y a apparition d'une neuropathie optique et/ou d'une névrite optique, l'administration d'amiodarone doit être arrêtée en raison d'un risque de progression vers la cécité.
- Au plan dermatologique : réactions bulleuses sévères (voir également rubrique 4.8)
Réactions cutanées menaçantes ou même dans certains cas avec issue fatale : syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (TEN). Si des symptômes ou signes de SJS, TEN (p.ex. éruption cutanée progressive souvent avec des vésicules ou lésions des muqueuses) se présentent, l'administration d'amiodarone doit être arrêtée immédiatement.
- Dysfonctionnement primaire du greffon (DPG) après une transplantation cardiaque :
Dans des études rétrospectives, l'utilisation d'amiodarone chez le receveur avant la transplantation cardiaque a été associée à un risque accru de dysfonctionnement primaire du greffon (DPG). Le DPG est une complication de la transplantation cardiaque qui met en jeu le pronostic vital et qui se manifeste par un dysfonctionnement ventriculaire gauche, droit ou biventriculaire, survenant dans les 24 heures suivant la chirurgie de transplantation et pour laquelle aucune cause secondaire n'est identifiable (voir rubrique 4.8). Le DPG sévère peut être irréversible.
Pour les patients se trouvant sur une liste d'attente pour une transplantation cardiaque, il convient d'envisager l'utilisation d'un médicament antiarythmique alternatif aussitôt que possible avant la transplantation.

4.4.2. Précautions d'emploi

Les effets indésirables sont généralement dose-dépendants. On visera toujours la dose d'entretien minimale.

- Au plan dermatologique :
Pour éviter une photosensibilisation, il est recommandé d'éviter autant que possible les expositions répétées ou prolongées à la lumière solaire et de prendre des mesures de protection pendant le traitement.
- Surveillance : (voir également rubriques 4.4.1 et 4.8.)
Avant d'instaurer un traitement par amiodarone orale, il est recommandé de réaliser un ECG et de mesurer le potassium sérique. En cours de traitement, il est recommandé de surveiller les transaminases (voir également rubrique 4.4.1.) et l'ECG.
En outre, l'amiodarone pouvant induire une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie, il est recommandé, en particulier chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles thyroïdiens, de réaliser un contrôle clinique et biologique (TSH ultrasensible) avant de commencer l'administration d'amiodarone.
Ce contrôle doit être réalisé pendant le traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt.
Un dosage de la TSH ultrasensible (TSHu) est obligatoire en cas de suspicion d'un trouble thyroïdien.

En particulier dans le cadre de l'administration chronique d'anti-arythmiques, des cas d'augmentation du seuil de défibrillation ventriculaire et/ou du seuil de stimulation des pacemakers ou des défibrillateurs implantables ont été observés, ce qui pourrait influencer leur efficacité. Il est donc conseillé de contrôler à plusieurs reprises le fonctionnement de ces auxiliaires médicaux, avant et pendant le traitement par amiodarone.

- Anomalies thyroïdiennes : (voir également rubrique 4.8.)

Au plan biologique : le produit contenant de l'iode et étant éliminé très lentement, le taux de PBI (Protein Bound Iodine) reste élevé et l'absorption d'iode 131 dans la thyroïde est limitée voire inexistante pendant toute la durée du traitement et plusieurs mois après son arrêt ; par conséquent, on aura recours à des tests fonctionnels spécifiques : dosages de la T₃ et de la T₄ par des méthodes radio-immunologiques et, en particulier, dosage de la TSHu.

L'amiodarone inhibe la conversion périphérique de la thyroxine (T₄) en tri-iodothyronine (T₃) et peut donner lieu à des modifications biochimiques isolées (augmentation de la T₄ libre dans le sérum, avec taux sériques de T₃ libre légèrement diminués voire normaux, augmentation de la T₃ inverse) chez les patients cliniquement euthyroïdiens.

Dans de tels cas, il n'y a aucune raison d'arrêter l'administration d'amiodarone.

Une hypothyroïdie peut apparaître. Il faut envisager systématiquement ce diagnostic en cas de signaux d'alarme souvent discrets : prise de poids, intolérance au froid, diminution de l'activité, bradycardie excessive par rapport à l'effet attendu de l'amiodarone.

Toute suspicion d'hypothyroïdie doit inciter à doser la TSHu.

Une augmentation marquée de la TSHu suggère le diagnostic. L'arrêt du traitement entraîne, endéans 1 à 3 mois, un retour à l'euthyroïdie. Dans les situations potentiellement fatales, le traitement par amiodarone peut être poursuivi en l'associant à une supplémentation en L-thyroxine, la TSHu étant utilisée comme guide posologique. La surveillance doit être poursuivie pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Les meilleurs tests de dépistage sont :

- . pour l'hyperthyroïdie : dosage de la T₃ (augmentation) et de la TSHu (diminution).
- . pour l'hypothyroïdie : dosage de la TSHu (augmentation).

- Anesthésie :

En cas d'intervention chirurgicale, l'anesthésiste doit être averti que le patient reçoit de l'amiodarone (voir rubriques 4.5. et 4.8.).

- Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'amiodarone n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. C'est pourquoi son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants.

- Lactose :

Cordarone comprimés contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

- **Interactions pharmacodynamiques** :

- Médicaments induisant des torsades de pointes ou allongeant l'intervalle QT

□ Médicaments induisant des torsades de pointes :

L'association de médicaments induisant des torsades de pointes est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

- Anti-arythmiques, comme les anti-arythmiques de la classe Ia, le sotalol, le bépridil
- Non-anti-arythmiques comme la vincamine, certains neuroleptiques, l'érythromycine IV, le cisapride et la pentamidine administrée par voie parentérale, en raison d'une augmentation du risque de torsades de pointes potentiellement fatales.

□ Médicaments allongeant l'intervalle QT :

L'administration concomitante d'amiodarone et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT requiert une évaluation minutieuse des risques et bénéfices éventuels chez chaque patient car le risque de *torsades de pointes* peut augmenter (voir rubrique 4.4), et les patients doivent être surveillés pour détecter un allongement de l'intervalle QT (ECG).

Il faut éviter les fluoroquinolones chez les patients qui reçoivent de l'amiodarone.

- Médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque ou qui provoquent des troubles de l'automatisme ou de la conduction

L'association à ces médicaments est déconseillée :

- β -bloquants et antagonistes calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem), en raison de possibles troubles de l'automatisme cardiaque (bradycardie excessive) et de la conduction cardiaque.
Bien que l'association avec des β -bloquants présente également un risque de bradycardie excessive et soit donc en principe déconseillée, il a été démontré qu'elle pouvait être bénéfique dans certaines situations cliniques (voir rubrique 4.4.1).

- Médicaments pouvant entraîner de l'hypokaliémie

L'association à ces médicaments est déconseillée :

- Les laxatifs stimulants en raison du risque d'hypokaliémie, avec augmentation du risque de torsades de pointes ; on utilisera un autre type de laxatif.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- diurétiques hypokaliémisants, seuls ou en association.
- utilisation systémique de corticoïdes (gluco-, minéralo-), tétracosactide.
- amphotéricine B (voie I.V.)

Il faut prévenir (et corriger) l'hypokaliémie, contrôler l'intervalle QT et, en cas de torsades de pointes, ne pas administrer d'anti-arythmiques (placer un pacemaker ventriculaire ; on peut également proposer du sulfate de magnésium par voie intraveineuse).

- Anesthésie générale, oxygénothérapie (voir également rubriques 4.4.2. et 4.8.)

Des complications potentiellement sévères ont été rapportées lors d'anesthésies générales : bradycardie résistant à l'atropine, hypotension, troubles de la conduction, diminution du débit cardiaque.

De très rares cas de complications respiratoires sévères (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) avec parfois évolution fatale ont été observés, le plus souvent immédiatement après une intervention chirurgicale ; une interaction avec une concentration élevée d'oxygène a été suggérée (voir également rubrique 4.5.).

• **Effet du Cordarone sur les autres médicaments**

L'amiodarone et/ou son métabolite, la deséthylamiodarone, inhibent le CYP3A4, le CYP2C9, le CYP2D6 et la glycoprotéine P et peuvent augmenter l'exposition aux substrats de ces derniers. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, les interactions peuvent être observées pendant plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.

- Substrats de la glycoprotéine P

L'amiodarone est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). On s'attend à ce que l'administration concomitante avec des substrats de la P-gp ait pour résultat une augmentation de l'exposition à ces derniers.

- Digitales :

Des troubles de l'automatisme (bradycardie excessive) et de la conduction auriculo-ventriculaire (action synergique) peuvent se produire ; en outre, une augmentation de la concentration plasmatique de digoxine est possible en raison de la diminution de la clairance de la digoxine.

Il faut surveiller l'ECG et la concentration plasmatique de digoxine et observer les patients pour détecter des signes cliniques d'intoxication digitale. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement digitale.

- Dabigatran :

En raison d'un risque de saignement, la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante d'amiodarone et de dabigatran. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du dabigatran selon son libellé.

- Substrats du CYP 2C9

L'amiodarone entraîne une augmentation des concentrations des substrats du CYP 2C9, tels que la warfarine ou la phénytoïne, par inhibition du cytochrome P450 2C9.

- Anticoagulants oraux

L'association de warfarine et d'amiodarone peut majorer l'effet de l'anticoagulant oral et donc augmenter le risque de saignements.

Il est nécessaire de contrôler plus fréquemment les taux de prothrombine (INR) et d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par Cordarone et après son arrêt.

- Phénytoïne

L'association de la phénytoïne avec l'amiodarone peut entraîner un surdosage se traduisant par des signes neurologiques.

Une surveillance clinique est requise et les doses de phénytoïne doivent être réduites dès que des signes de surdosage apparaissent ; les taux plasmatiques de phénytoïne doivent être mesurés.

- Substrats du CYP 2D6

- Flécaïnide

Augmentation des taux plasmatiques de flécaïnide suite à l'inhibition du cytochrome P450 2D6. La dose de flécaïnide doit dès lors être adaptée.

- Substrats du CYP P450 3A4

Si de tels médicaments sont administrés en même temps que l'amiodarone qui est un inhibiteur du CYP 3A4, il peut y avoir augmentation de leur concentration plasmatique et cela peut se solder par une éventuelle majoration de leur toxicité.

- Ciclosporine: Risque d'augmentation des taux plasmatiques de ciclosporine : une adaptation de la dose est nécessaire.

- Fentanyl: possibilité d'augmentation des effets pharmacologiques du fentanyl avec risque majoré de toxicité.

- Statines: le risque de toxicité musculaire (p.ex. rhabdomyolyse) est augmenté lorsque l'amiodarone est administrée en même temps que des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 telles que simvastatine, atorvastatine et lovastatine. Lors d'une administration concomitante d'amiodarone et d'une statine, il est conseillé d'utiliser une statine qui n'est pas métabolisée par le CYP3A4.

- Autres médicaments métabolisés par le CYP 3A4: lidocaïne, tacrolimus, sirolimus, sildénafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine.

• **Effet d'autres produits sur le Cordarone**

Les inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2C8 pourraient inhiber le métabolisme de l'amiodarone et augmenter l'exposition à cette dernière.

Il est recommandé d'éviter les inhibiteurs du CYP 3A4 (par exemple le jus de pamplemousse et certains médicaments) durant le traitement par amiodarone.

• **Autres interactions médicamenteuses avec Cordarone**

L'administration concomitante d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il est recommandé de mettre en place une surveillance cardiaque (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En raison de ses effets sur la thyroïde du fœtus, Cordarone est contre-indiqué chez les femmes enceintes, sauf si ses avantages sont supérieurs aux risques.

La planification d'une grossesse chez une femme traitée par Cordarone comprimés est une occasion de réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. En cas d'interruption, le traitement doit être arrêté suffisamment longtemps avant la conception vu la lente élimination du produit.

Allaitement

L'amiodarone et la deséthylamiodarone étant excrétées en quantités significatives dans le lait maternel, l'administration du produit pendant l'allaitement est contre-indiquée.

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

Sur base des données de sécurité concernant l'amiodarone, il n'y a pas d'indice d'un effet de l'amiodarone sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare :

- Anémie hémolytique, anémie aplasique.
- Thrombocytopenie.

Fréquence indéterminée :

- Neutropénie, agranulocytose

Affections cardiaques

Fréquent :

- Bradycardie généralement modérée et dose-dépendante.

Peu fréquent :

- Apparition d'une nouvelle arythmie ou aggravation de l'arythmie, parfois suivie d'un arrêt cardiaque (voir rubriques 4.4.1. et 4.5.).
- Troubles de la conduction (bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire de degré différent) (voir rubrique 4.4.1.)

Très rare :

- Aggravation de l'insuffisance cardiaque.
- Bradycardie marquée ou arrêt sinusal chez des patients présentant un dysfonctionnement sinusal et/ou chez des sujets âgés.

Fréquence indéterminée :

- Torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Affections endocriniennes (voir également rubrique 4.4.)Fréquent :

- Hypothyroïdie
- Hyperthyroïdie pouvant parfois être fatale.

Très rare : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Affections oculairesTrès fréquent :

- Microdépôts cornéens consistant en dépôts de lipides complexes. Ils sont généralement asymptomatiques et réversibles dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt du traitement. A la dose de 1 à 2 comprimés par jour, surtout s'ils sont administrés de manière discontinue, les dépôts restent limités au tiers inférieur de la cornée et n'ont pas de conséquences fonctionnelles. A partir de 3 comprimés par jour administrés de manière continue, la fréquence des dépôts est très élevée et il y a un risque qu'ils s'étendent jusqu'à la zone prépuillaire avec troubles de la vision associés (essentiellement des halos colorés autour des sources lumineuses ou une vision trouble et une éventuelle diminution de l'acuité visuelle).

Très rare :

- Une neuropathie optique et/ou névrite peuvent se manifester et nécessitent l'arrêt du traitement car elles peuvent progresser vers la cécité (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinalesTrès fréquent :

- Des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements, dysgueusie) apparaissent habituellement au début du traitement ; ils disparaissent lors de la réduction des doses.

Fréquent :

- Constipation

Peu fréquent :

- Bouche sèche

Fréquence indéterminée :

- Pancréatite (aiguë)

Affections hépatobiliairesTrès fréquent :

- Augmentations isolées et généralement modérées (1,5 à 3 fois les valeurs normales) des transaminases au début du traitement. Le taux de transaminases se normalise après diminution des doses ou même spontanément.

Fréquent :

- Atteinte hépatique aiguë, avec taux élevé de transaminases et/ou ictère, y compris insuffisance hépatique avec parfois issue fatale.

Très rare :

- Atteinte hépatique chronique (hépatite pseudo-alcoolique, cirrhose) avec parfois issue fatale.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :

- Œdème angioneurotique (œdème de Quincke)
- réaction anaphylactique, choc anaphylactique

Investigations

Très rare :

- Augmentation du taux de créatinine sérique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée :

- Perte d'appétit

Affections du système nerveux

Fréquent :

- Tremblements extrapyramidaux, troubles du sommeil, cauchemars.

Peu fréquent :

- Neuropathies périphériques sensorimotrices et (ou) myopathies, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement (voir également rubrique 4.4.1.).

Très rare :

- Ataxie cérébelleuse, céphalées, hypertension intracrânienne bénigne (pseudo-tumeur cérébrale).

Fréquence indéterminée :

- Parkinsonisme, parosmie

Affections psychiatriques

Fréquent :

- Diminution de la libido

Fréquence indéterminée :

- Délire (y compris confusion)
- Hallucination

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare :

- Epididymite, impuissance.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

Fréquent :

- Toxicité pulmonaire (pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie ou fibrose alvéolaire/interstitielle, pleurite, pneumopathie organisée avec bronchiolite oblitérante (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia ou « BOOP »), avec parfois issue fatale (voir également rubrique 4.4.1.).

Très rare :

- Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (Acute Respiratory Distress Syndrome ou ARDS) chez l'adulte, avec parfois évolution fatale, a été rapporté, le plus souvent immédiatement après une intervention chirurgicale (interaction possible avec des concentrations élevées d'oxygène) (voir rubriques 4.4.1 et 4.5., sous-rubrique "Anesthésie générale, oxygénothérapie").
- Bronchospasmes chez des patients présentant une insuffisance respiratoire sévère et plus particulièrement chez les patients asthmatiques.

Fréquence indéterminée :

- Hémorragie pulmonaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent :

- Photosensibilité (voir également rubrique 4.4.2.).

Fréquent :

- Pigmentation lilas ou gris ardoise de la peau en cas de traitement prolongé à hautes doses quotidiennes. Ces pigmentations disparaissent lentement après l'arrêt du traitement.
- Eczéma

Très rare :

- Erythème post-radiothérapie.
- Eruption cutanée habituellement peu spécifique.
- Dermatite exfoliative.
- Alopécie.

Fréquence indéterminée :

- Urticaire.
- réactions cutanées sévères telles que syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)/ syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).

Affections vasculaires

Très rare :

- Vasculite.

Affections musculo-squelettiques et systémiquesFréquence indéterminée :

Syndrome lupique

Troubles généraux et anomalies au site d'administrationFréquence indéterminée :

Granulome, y compris granulome de la moelle osseuse.

Lésions, intoxications et complications liées aux procéduresFréquence indéterminée :

- Dysfonctionnement primaire du greffon après une transplantation cardiaque (voir rubrique 4.4)

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 :

Belgique :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be / e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Surdosage

On dispose de peu d'informations concernant le surdosage aigu d'amiodarone par voie orale. Quelques cas de bradycardie, de bloc cardiaque, de tachycardie ventriculaire, de « torsades de pointes », d'insuffisance circulatoire et de lésions hépatiques ont été rapportés. Il est nécessaire d'hospitaliser le patient.

Lors de l'évaluation des effets d'un surdosage, on tiendra notamment compte de la variabilité de la résorption orale, de la lente élimination du produit et des éventuelles associations avec d'autres médicaments tels que les digitaliques-diurétiques et autres anti-arythmiques. Des mesures adéquates doivent être prises en fonction du tableau clinique. A côté des mesures classiques (lavage gastrique, surveillance E.C.G.), on peut, en cas de bradycardie intense et/ou de rythme idioventriculaire, avoir recours à des β -adrénergiques ou un pacemaker.

L'amiodarone et ses métabolites ne sont pas dialysables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques :**

Classe pharmacothérapeutique : anti-arythmiques.

Code ATC : C01BD/01

Propriétés anti-arythmiques :

- Allongement de la Phase 3 du potentiel d'action des fibres myocardiques qui résulte principalement d'une diminution du flux de potassium (classe III de Vaughan-Williams).
- Effet bradycardisant dû à une diminution de l'automatisme sinusal et à l'inhibition intrasinusale ; cet effet ne serait pas antagonisé par l'atropine ;
- Ralentissement de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale d'autant plus marqué que le rythme est rapide ;
- Augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité du myocarde au niveau auriculaire, nodal et ventriculaire ;
- Ralentissement de la conduction et augmentation des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculo-ventriculaires.

Propriétés anti-ischémiques :

- Diminution de la consommation d'oxygène résultant d'une diminution modérée de la résistance périphérique et d'une diminution de la fréquence cardiaque ;
- Inhibition non-spécifique des effets α - et β -adrénergiques
- Augmentation modérée du débit coronarien ;
- Diminution de la contractilité myocardique qui n'est observée qu'après injection intraveineuse directe (à des doses supérieures à 5 mg/kg pour un myocarde sain et à des doses inférieures pour un myocarde endommagé) ; il n'y a cependant pas d'effet inotrope négatif significatif en cas d'administration orale ;
- Maintien du débit cardiaque par diminution de la pression intra-aortique et diminution de la résistance périphérique.

Autres propriétés :

- Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, l'amiodarone est particulièrement indiquée lorsque les arythmies (voir rubrique 4.1.) compliquent une maladie cardiaque sous-jacente, par exemple :
 - . un angor ou une insuffisance coronarienne sévère (propriétés anti-angoreuses et anti-ischémiques de l'amiodarone) ;
 - . une insuffisance cardiaque (impact limité de l'amiodarone sur la contractilité myocardique).
- Deux études ont été conduites chez des patients à haut risque de décès dû à des troubles du rythme soit en raison d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche soit en raison de troubles du rythme ventriculaire non-soutenus (documentés par Holter). Les résultats ont montré une diminution significative de la mortalité due à des troubles du rythme. L'impact de l'amiodarone sur la mortalité globale n'était pas significatif.

Population pédiatrique :

- Aucune étude pédiatrique contrôlée n'a été réalisée.

Dans les études publiées, la sécurité de l'amiodarone a été évaluée chez 1 118 patients pédiatriques souffrant d'arythmies variées. Les doses suivantes ont été utilisées au cours des études cliniques pédiatriques.

Voie orale

- Dose de charge : 10 à 20 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours (ou 500 mg/m²/jour si dose exprimée par mètre carré)
- Dose d'entretien : utiliser la posologie efficace minimale ; en fonction de la réponse individuelle, elle peut se situer entre 5 et 10 mg/kg/jour (ou 250 mg/m²/jour si dose exprimée par mètre carré)

Voie intraveineuse

- Dose de charge : 5 mg/kg de poids corporel sur une période de 20 minutes à 2 heures,
- Dose d'entretien : 10 à 15 mg/kg/jour sur une période de quelques heures à quelques jours

Si nécessaire, une thérapie concomitante par voie orale peut être instaurée à la dose de charge habituelle.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du produit varie de 25 à 85 %, avec une moyenne de 50 à 60 %.

Distribution

L'amiodarone est une molécule possédant une affinité tissulaire marquée. Elle s'accumule dans les tissus, notamment le tissu musculaire et adipeux, et les organes fortement perfusés comme les poumons, le foie et le cœur ; c'est également le cas pour un de ses métabolites, la deséthylamiodarone qui s'accumule également dans ces tissus.

Biotransformation

L'amiodarone est métabolisée principalement par le CYP3A4, et également par le CYP2C8.

In vitro, l'amiodarone et son métabolite, la deséthylamiodarone, peuvent inhiber le CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP3A4, le CYP2A6, le CYP2B6 et le 2C8. L'amiodarone et la deséthylamiodarone peuvent aussi inhiber certains transporteurs, tels que la P-gp et le transporteur de cations organiques (OCT2) (Une étude montre une augmentation de 1,1 % de la concentration de la créatinine (un substrat de l'OCT2).

Les données *in vivo* décrivent les interactions de l'amiodarone sur les substrats du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2D6 et de la P-gp. Etant une molécule iodée, l'amiodarone subit une désiodation modérée : lors de la prise de 200 mg/jour, il y a apport de 6 mg d'iode par 24 h, que l'on retrouve dans les urines sous forme d'iodure.

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'amiodarone est longue, avec une importante variabilité interindividuelle (20 à 100 jours) ; son élimination totale peut donc être étalée sur 3 à 12 mois. La deséthylamiodarone, qui joue très probablement aussi un rôle dans l'activité et les effets indésirables du traitement, a elle aussi une longue demi-vie d'élimination.

L'élimination de l'amiodarone via les reins est tout à fait négligeable.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

A l'état d'équilibre, les taux sanguins considérés comme thérapeutiques se situent entre 0,5 et 2,5 mg/l ; des taux compris entre 0,8 et 1,5 mg/l ont généralement le meilleur rapport risque/bénéfice.

En raison de sa longue demi-vie d'élimination, l'effet thérapeutique persiste pendant plusieurs jours à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Population pédiatrique

Aucune étude pédiatrique contrôlée n'a été réalisée. Les données publiées limitées disponibles concernant les patients pédiatriques n'indiquent aucune différence par rapport aux adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude d'une durée de 2 ans portant sur la carcinogénicité chez le rat, l'amiodarone a causé une augmentation des tumeurs vésiculaires de la thyroïde (adénomes et/ou carcinomes) dans les deux sexes aux expositions pertinentes du point de vue clinique. Les résultats des tests de mutagénicité étant négatifs, un mécanisme épigénétique plutôt que génotoxique est proposé pour ce type d'induction de tumeur. Chez la souris, on n'a pas observé de carcinome, mais on a observé une hyperplasie vésiculaire thyroïdienne dose-dépendante. Ces effets sur la thyroïde chez le rat et la souris sont très probablement dus aux effets de l'amiodarone sur la synthèse et/ou la libération des hormones thyroïdiennes. La pertinence de ces résultats pour l'être humain est faible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, dioxyde de silicium colloïdal anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15° à 25°C), à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 10, 20 et 60 comprimés sécables, emballage hospitalier de 250 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tél. : 02/710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE048885
LU : 2003107960 – 0893082 (10 cpr.) – 0024999 (20 cpr.) – 0025013 (60 cpr.) – 0025027 (250 cpr.)

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

Date de première autorisation : 25/10/1967
Date de dernier renouvellement : 13/10/2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2024

Date d'approbation du texte : 01/2025