

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SANDOZ AMIODARONE**

Comprimés de chlorhydrate d'amiodarone BP

200 mg

Antiarythmique

Sandoz Canada Inc.
145, Jules-Léger
Boucherville, QC
J4B 7K8

Date de révision :
1 juin 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 194304

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	38
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	39
ESSAIS CLINIQUES.....	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	44
TOXICOLOGIE.....	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	71

Pr SANDOZ AMIODARONE

Comprimés de chlorhydrate d'amiodarone BP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé 200 mg	amidon de maïs, érythrosine, lactose, polyvidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Aucun antiarythmique ne s'est avéré efficace pour diminuer l'incidence de mort subite chez les patients atteints d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des antiarythmiques peuvent provoquer des arythmies graves; certains ont été associés à une incidence accrue de mort subite. À la lumière des faits susmentionnés, les médecins devraient peser avec soin les risques et les avantages d'un traitement antiarythmique pour tous les patients atteints d'arythmies ventriculaires.

Puisque les arythmies traitées menacent le pronostic vital et vu le risque d'une interaction avec le traitement antérieur et d'une exacerbation de l'arythmie, le traitement par Sandoz Amiodarone doit être amorcé en milieu hospitalier.

Sandoz Amiodarone (chlorhydrate d'amiodarone) ne doit être administré que par des médecins qui connaissent bien toutes les modalités thérapeutiques pour le traitement des arythmies ventriculaires récurrentes mettant la vie en danger et qui ont accès (directement ou en adressant le patient à un autre médecin) aux appareils de surveillance appropriés, notamment la surveillance ECG continue (en milieu hospitalier tout comme ambulatoire) et la technique électrophysiologique.

Sandoz Amiodarone administré par voie orale

Compte tenu du risque d'effets indésirables mettant la vie en danger et les difficultés considérables inhérentes à l'administration orale de Sandoz Amiodarone, celui-ci est indiqué uniquement pour le traitement des arythmies ventriculaires suivantes confirmées, potentiellement mortelles et récurrentes, lorsqu'elles n'ont pas répondu à des doses adéquates documentées d'autres antiarythmiques disponibles, ou en cas d'intolérance à ces derniers :

1. tachycardie ventriculaire (TV) avec instabilité hémodynamique;
2. fibrillation ventriculaire (FV) récurrente.

Comme c'est le cas avec d'autres antiarythmiques, les essais cliniques contrôlés ne fournissent aucune preuve que les comprimés de chlorhydrate d'amiodarone influent favorablement sur la survie.

Gériatrie (> 65 ans)

Les essais cliniques menés avec les comprimés d'amiodarone n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. L'expérience clinique ne fait pas état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'amiodarone chez l'enfant n'ayant pas été établies, son emploi chez ce dernier n'est pas recommandé.

CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Amiodarone est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des constituants de sa forme **orale** (comprimés), y compris l'iode, et en présence de choc cardiogénique, de grave dysfonctionnement sinusal causant une bradycardie, d'un bloc A-V du second ou du troisième degré, ou encore lorsque des épisodes de bradycardie ont causé une syncope (sauf lors de son administration conjointement avec un stimulateur cardiaque).

L'amiodarone orale est en outre contre-indiquée en présence d'hépatite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique), de dysthyroïdie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysthyroïdie), ou d'anomalies pulmonaires interstitielles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité pulmonaire).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

En raison d'effets toxiques importants, Sandoz Amiodarone ne doit être utilisé que pour le traitement des arythmies indiquées menaçant le pronostic vital.

Sandoz Amiodarone exerce plusieurs effets toxiques pouvant être mortels, dont les plus importants sont de nature pulmonaire (pneumopathie par hypersensibilité ou pneumonie interstitielle ou alvéolaire) et ont donné lieu à la manifestation clinique de la maladie à des taux aussi élevés que 10 à 17 % chez certaines séries de patients qui présentaient des arythmies ventriculaires et recevaient des doses d'environ 400 mg/jour, ainsi qu'à une anomalie asymptomatique de la capacité de diffusion chez un pourcentage beaucoup plus élevé de patients. La toxicité pulmonaire s'est révélée mortelle dans environ 10 % des cas. Les lésions hépatiques sont courantes avec l'amiodarone, mais elles sont habituellement légères et mises en évidence uniquement par des taux anormaux des enzymes hépatiques. Une hépatopathie manifeste peut toutefois survenir et a été mortelle dans quelques cas. Comme d'autres antiarythmiques, Sandoz Amiodarone peut exacerber les arythmies, par exemple en diminuant la tolérance à l'arythmie ou

en rendant celle-ci plus difficile à corriger. Cela est survenu chez 2 à 5 % des patients dans diverses séries, tout comme de graves cas de bloc cardiaque ou de bradycardie sinusale. Le plus souvent, tous ces événements peuvent être maîtrisés dans un milieu clinique adéquat. Bien que la fréquence de ce genre d'événements proarythmiques ne semble pas plus grande avec l'amiodarone qu'avec de nombreux autres agents utilisés chez cette population, les effets sont prolongés lorsqu'ils surviennent.

Même chez les patients où le risque de décès par arythmie est très élevé et chez qui la toxicité de l'amiodarone est un risque acceptable, Sandoz Amiodarone pose des problèmes de prise en charge majeurs, susceptibles d'être mortels dans une population à risque de mort subite. Il convient donc de faire tout son possible pour recourir d'abord à d'autres agents.

La complexité de l'administration efficace et sécuritaire de l'amiodarone pose en soi un risque important aux patients. Ceux qui présentent les arythmies indiquées doivent être hospitalisés pendant l'administration de la dose de charge de Sandoz Amiodarone et la réponse se fait en général attendre au moins une semaine, habituellement deux ou plus. Puisque l'absorption et l'élimination sont variables, le choix de la dose d'entretien est difficile, et il n'est pas inhabituel d'avoir à augmenter la posologie ou à interrompre le traitement. Dans une étude rétrospective portant sur 192 patients atteints de tachyarythmies ventriculaires, on a dû diminuer la dose chez 84 d'entre eux et interrompre au moins temporairement le traitement chez 18 autres en raison d'effets indésirables, et dans plusieurs séries on a signalé l'interruption du traitement pour ce motif dans 15 à 20 % des cas, en général. On ne peut pas prédire le moment auquel une arythmie menaçant le pronostic vital et maîtrisée dans le passé se manifesterait de nouveau après l'interruption du traitement ou l'ajustement posologique; cela pourrait prendre des semaines ou des mois. Il va de soi que le patient est exposé à un grand risque pendant cette période, et une hospitalisation prolongée pourrait s'imposer. Lorsqu'il faut interrompre Sandoz Amiodarone les tentatives pour le remplacer par d'autres antiarythmiques seront rendues difficiles par la modification graduelle, mais imprévisible, de la charge corporelle en amiodarone. Un problème semblable se présente lorsque l'amiodarone n'est pas efficace; il y a toujours un risque d'interaction avec le traitement suivant quel qu'il soit.

Généralités

Amiodarone (chlorhydrate d'amiodarone) orale

Mortalité

Les résultats de l'étude CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) sur la suppression des arythmies cardiaques chez des sujets ayant subi un infarctus du myocarde plus de six jours mais moins de deux ans auparavant et présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques ne menaçant pas le pronostic vital ont révélé une augmentation considérable de la mortalité et du taux d'arrêts cardiaques non mortels chez les sujets traités par l'éncaïnide ou le flécaïnide (56/730) par rapport à ceux d'un groupe placebo apparié (22/725). L'étude CAST s'est poursuivie selon un protocole révisé où l'on s'est limité à l'administration de moricizine et d'un placebo. On a mis fin à l'étude plus tôt que prévu, ayant observé une tendance à l'augmentation de la mortalité chez les sujets traités par la moricizine.

L'application de ces résultats à d'autres populations ou à d'autres antiarythmiques est incertaine, mais il est prudent d'en tenir compte lors de la prescription d'un antiarythmique.

Le traitement à l'amiodarone a été évalué dans deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et contrôlés contre placebo, qui ont regroupé 1202 (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial; CAMIAT) et 1486 (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial; EMIAT) patients relevant d'un infarctus, suivis pendant un maximum de 2 ans. Les sujets de l'essai CAMIAT répondaient aux critères d'arythmies ventriculaires, et ceux auxquels l'amiodarone a été assignée ont reçu des doses ajustées selon le poids et la réponse et variant entre 200 à 400 mg/jour. Les sujets de l'essai EMIAT avaient une fraction d'éjection < 40 %, et ceux auxquels l'amiodarone a été assignée en ont reçu des doses fixes de 200 mg/jour. Ces deux études avaient des schémas posologiques de charge qui s'étendaient sur plusieurs semaines. Les données sur la mortalité générale, après analyse selon l'intention de traiter, sont les suivantes :

	Placebo		Amiodarone		Risque relatif	
	N	Décès	N	Décès		IC à 95 %
EMIAT	743	102	743	103	0,99	0,76-1,31
CAMIAT	596	68	606	57	0,88	0,58-1,16

Ces résultats sont conformes à ceux d'une méta-analyse de 13 petites études contrôlées, menées chez des patients atteints de cardiopathies structurelles (dont l'infarctus du myocarde). Dans cette méta-analyse classique à effets fixes, la mortalité totale n'a été réduite que de 13 % (risque relatif de 0,87 [intervalle de confiance à 95 % : 0,75 à 0,99], $p = 0,03$).

Les patients souffrant d'arythmies potentiellement mortelles peuvent présenter des effets indésirables graves durant le traitement; ils doivent donc faire l'objet d'une surveillance adéquate. Le chlorhydrate d'amiodarone ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans le traitement des arythmies potentiellement mortelles, qui connaissent pleinement les risques et les avantages thérapeutiques du traitement à l'amiodarone, et qui ont accès à des moyens permettant une surveillance adéquate de l'efficacité et des effets indésirables du traitement (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Phase de charge

Les fortes doses d'amiodarone **orale** utilisées dans la phase de charge sont parfois associées à des effets indésirables, tels que nausées et tremblements. Les nausées peuvent être atténuées si l'on fractionne la dose totale en deux ou trois prises quotidiennes avec les repas, ou si l'on réduit la dose totale quotidienne. Les tremblements peuvent aussi être maîtrisés par la diminution de la dose.

Carcinogénèse et mutagenèse

L'amiodarone **orale** a causé, chez le rat, une augmentation de l'incidence de tumeurs thyroïdiennes (adénome folliculaire ou carcinome, voire les deux à la fois) reliée à la dose et significative sur le plan statistique. L'incidence de tumeurs thyroïdiennes était plus grande chez les rats ayant reçu de l'amiodarone, même à la plus faible dose étudiée, c.-à-d. 5 mg/kg/jour (environ 0,08 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*) que l'incidence observée chez les animaux témoins.

* 600 mg chez un patient de 50 kg (dose comparée en fonction de la surface corporelle).

Les études sur le pouvoir mutagène menées avec le chlorhydrate d'amiodarone (test Ames, du micronoyau et de l'induction lysogénique) se sont révélées négatives.

Dans une étude où le chlorhydrate d'amiodarone a été administré par voie orale à des rats mâles et femelles 9 semaines avant l'accouplement, on a observé une diminution de la fécondité à une dose de 90 mg/kg/jour (environ 1,4 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*).

* 600 mg chez un patient de 50 kg (dose comparée en fonction de la surface corporelle).

Cardiovasculaire

Effets pro-arythmiques/allongement de l'intervalle QT

L'amiodarone peut entraîner une aggravation de l'arythmie existante ou précipiter l'apparition d'une nouvelle arythmie. L'amiodarone provoque l'allongement de l'intervalle QT. Cette proarythmie, se manifestant surtout par des torsades de pointes, a été associée à l'allongement de l'intervalle QTc à 500 ms ou plus. Les effets proarythmiques surviennent généralement en présence de facteurs pouvant contribuer à l'allongement de l'intervalle QT, comme des interactions médicamenteuses ou des troubles électrolytiques. Malgré l'allongement de l'intervalle QT qu'il entraîne, l'amiodarone est peu susceptible d'occasionner des torsades de pointes. Des effets proarythmiques ont été rapportés chez 2 à 5 % des patients recevant l'amiodarone **orale**, particulièrement en présence de traitement antiarythmique concomitant. Il s'agissait notamment de : FV d'apparition nouvelle, TV incessante, résistance accrue à la cardioversion et TV polymorphe paroxystique associée à l'allongement de QT (torsades de pointes). Bien que l'allongement de l'intervalle QTc soit fréquemment survenu chez les patients recevant de l'amiodarone IV, les torsades de pointes ou une FV d'apparition nouvelle ont été peu fréquentes (moins de 2 % chez l'ensemble des sujets traités par de l'amiodarone IV lors d'études cliniques contrôlées). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc durant le traitement par l'amiodarone. L'association d'amiodarone et d'un autre antiarythmique qui allonge l'intervalle QTc doit être réservée aux patients atteints d'arythmies ventriculaires qui menacent leur vie et qui ne répondent pas complètement à un agent seul.

La décision d'administrer l'amiodarone avec un autre médicament qui peut allonger l'intervalle QTc doit reposer sur une évaluation approfondie des risques et des avantages possibles pour le patient.

Les fluoroquinolones, les macrolides et les azoles sont reconnus pour allonger l'intervalle QTc. Des rapports ont fait état d'un allongement de l'intervalle QTc, avec ou sans torsades de pointe, lors de l'administration concomitante d'amiodarone et de fluoroquinolones, de macrolides ou d'azoles.

Chez les patients atteints de dysthyroïdie, il faut procéder à une évaluation rigoureuse des risques et avantages éventuels de l'administration d'amiodarone **orale** étant donné la possibilité d'une nouvelle arythmie ou de l'exacerbation de l'arythmie. Il y a un risque de décès chez les patients qui reçoivent de l'amiodarone intraveineux.

Même chez les patients où le risque de décès par arythmie est très élevé et chez qui la toxicité de l'amiodarone est un risque acceptable, cet agent pose des problèmes de prise en charge majeurs, susceptibles d'être mortels dans une population à risque de mort subite. Il convient donc de faire tout son possible pour recourir d'abord à d'autres agents.

La difficulté d'administrer l'amiodarone de façon sûre et efficace comporte un risque notable pour les patients. Ceux chez qui l'amiodarone est indiquée doivent être hospitalisés pendant l'administration de la dose de charge et, en général, il faut attendre au moins une semaine, le plus souvent deux ou plus, avant d'observer une réponse. Comme l'absorption et l'élimination de l'amiodarone sont variables, il est difficile de choisir la dose d'entretien et il n'est pas rare de devoir réduire la dose ou mettre fin au traitement. Dans une étude rétrospective portant sur 192 patients atteints de tachyarythmies ventriculaires, on a dû diminuer la dose chez 84 d'entre eux et interrompre au moins temporairement le traitement chez 18 autres en raison d'effets indésirables, et dans plusieurs séries on a signalé l'interruption du traitement pour ce motif dans 15 à 20 % des cas, en général. On ne peut pas prédire le moment auquel une arythmie menaçant le pronostic vital et maîtrisée dans le passé se manifesterait de nouveau après l'interruption du traitement ou l'ajustement posologique; cela pourrait prendre des semaines ou des mois. Il va de soi que le patient est exposé à un grand risque pendant cette période, et une hospitalisation prolongée pourrait s'imposer. Quand il faut cesser l'amiodarone, la substitution d'un autre antiarythmique est compliquée du fait que la quantité d'amiodarone dans l'organisme évolue de façon graduelle, mais imprévisible. Un problème semblable se pose quand l'amiodarone est inefficace, une interaction avec un traitement subséquent quelconque restant toujours possible.

Bradycardie et bloc A-V

Une bradycardie symptomatique ou un arrêt sinusal avec suppression des foyers d'échappement survient chez environ 2 à 4 % des patients soumis à un traitement par l'amiodarone *orale*. Des cas de bradycardie ont été rapportés comme étant une réaction médicamenteuse indésirable chez 4,9 % des patients souffrant de TV/FV potentiellement mortelles, traités par l'amiodarone IV dans le cadre d'études cliniques. Un bloc A-V a été signalé comme effet indésirable du médicament chez 1,4 % des patients recevant de l'amiodarone intraveineuse. L'incidence de bradycardie ou de bloc A-V n'a pas augmenté en fonction de la dose lors de ces études.

Une bradycardie symptomatique peut survenir chez les sujets recevant de l'amiodarone *orale*. On peut dans ces cas envisager une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement et, éventuellement, la pose d'un stimulateur cardiaque. Étant donné l'importante accumulation corporelle d'amiodarone associée à l'administration prolongée et la longue demi-vie du médicament, les concentrations sériques s'abaissent graduellement après réduction de la posologie ou arrêt du traitement.

Bradycardie grave

Des cas graves et potentiellement mortels de bradycardie et de bloc cardiaque ont été observés lorsque l'amiodarone a été administrée en concomitance avec le sofosbuvir employé seul ou en association avec un autre antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C, comme le daclatasvir, le siméprévir ou le lédipasvir. Par conséquent, l'administration concomitante de l'amiodarone avec ces agents est déconseillée.

Si l'emploi concomitant de l'amiodarone avec ces agents ne peut être évité, il est recommandé de surveiller étroitement le patient au moment d'entreprendre l'administration du sofosbuvir en monothérapie ou en association avec un autre antiviral à action directe. Les patients qui présentent un risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant au moins 48 heures, dans un contexte clinique approprié, après l'amorce d'un traitement concomitant par le sofosbuvir.

Comme l'amiodarone a une longue demi-vie, les patients qui ont cessé de prendre cet agent au cours des derniers mois et qui commencent à prendre le sofosbuvir en monothérapie ou en association avec un autre antiviral à action directe doivent aussi faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Les patients qui prennent ces médicaments contre l'hépatite C en association avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque, doivent être informés des symptômes de bradycardie et de bloc cardiaque ainsi que de la nécessité de consulter un médecin sans tarder si ces symptômes se manifestent.

Amiodarone intraveineuse

Hypotension

L'hypotension est l'effet indésirable le plus fréquemment observé durant le traitement par l'amiodarone IV : elle est peu commune (< 1 %) avec l'emploi de l'amiodarone **orale**. Lors d'études cliniques, l'hypotension est survenue comme réaction indésirable chez 288 (16 %) des 1836 sujets traités par l'amiodarone IV. Une hypotension cliniquement significative a été observée le plus souvent au cours des premières heures de perfusion; elle n'était pas liée à la dose mais apparemment à la vitesse de perfusion. Dans un groupe réunissant 814 sujets, l'hypotension a nécessité l'arrêt temporaire du traitement par l'amiodarone IV chez 3 % des sujets et l'arrêt définitif pour 2 % de ces 814 sujets. Dans certains cas, l'hypotension peut être réfractaire et aboutir au décès du patient.

Amiodarone orale

Troubles cardiaques

Sandoz Amiodarone doit être utilisé avec circonspection dans les cas d'insuffisance cardiaque latente ou manifeste, cet état pouvant être aggravé par la prise du médicament. Dans ces cas, Sandoz Amiodarone doit être administré conjointement avec le traitement approprié.

On peut envisager l'emploi de Sandoz Amiodarone pour le traitement des sujets atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White, de flutter auriculaire ou de fibrillation auriculaire, lorsque ces états sont compliqués par des tachyarythmies ventriculaires potentiellement mortelles. Dans de tels cas, on doit procéder avec prudence, étant donné que l'effet de l'amiodarone **orale** ne semble pas toujours uniforme. Des études électrophysiologiques peuvent être utiles pour le choix des sujets pouvant répondre favorablement à de l'amiodarone **orale**, surtout en présence du syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Dispositifs cardiaques implantables

Chez les patients porteurs de défibrillateurs ou de stimulateurs cardiaques internes, l'administration prolongée d'antiarythmiques affecte les seuils de stimulation ou de défibrillation. On doit donc mesurer ces seuils au début et pendant le traitement par l'amiodarone.

Endocrinien/métabolisme

Thyrotoxicose

L'hyperthyroïdie provoquée par l'amiodarone peut engendrer une thyrotoxicose; il existe aussi un risque de déclenchement ou d'aggravation d'une arythmie. On a signalé des cas de décès associés à une thyrotoxicose provoquée par l'amiodarone. Il faut envisager la possibilité d'une hyperthyroïdie dès le moindre nouveau signe d'arythmie (voir aussi Dysfonction et anomalies thyroïdiennes ci-dessous).

Dysfonction et anomalies thyroïdiennes

L'amiodarone inhibe la conversion périphérique de la thyroxine (T₄) en triiodothyronine (T₃) chez des patients cliniquement euthyroïdiens, il peut donc causer une augmentation des taux de thyroxine, une réduction des taux de T₃ et une augmentation des taux de T₃ inverse (rT₃) inactive. C'est aussi une source potentielle de grandes quantités d'iode inorganique. *Une hyper- ou une hypothyroïdie peut survenir durant ou peu après le traitement par Sandoz Amiodarone.* Parce qu'il libère de l'iode inorganique ou peut-être pour d'autres raisons, Sandoz Amiodarone peut provoquer une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie. La fonction thyroïdienne doit être surveillée avant le traitement et périodiquement par la suite, surtout si le patient est âgé ou s'il a des antécédents de nodules thyroïdiens, de goitre ou d'une autre dysthyroïdie. L'amiodarone et ses métabolites étant éliminés lentement, des iodémies élevées, une altération de la fonction thyroïdienne et des résultats anormaux des tests de la fonction thyroïdienne peuvent persister pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après le retrait de l'amiodarone.

La plupart des auteurs ont signalé un taux d'hypothyroïdie de 2 % à 4 % mais certains ont rapporté un taux de 8 % à 10 %. Le diagnostic repose sur les symptômes cliniques pertinents et surtout sur des taux sériques élevés de TSH. Chez certains patients traités par l'amiodarone et cliniquement hypothyroïdiens, les valeurs de la thyroxine libre peuvent être normales. Le meilleur traitement de l'hypothyroïdie est une diminution de la dose d'amiodarone ou l'administration d'un supplément d'hormone thyroïdienne. Le traitement doit cependant être individualisé, et il est parfois nécessaire de mettre fin au traitement par comprimés de Sandoz Amiodarone dans certains cas.

Une hyperthyroïdie survient chez environ 2 % des patients recevant de l'amiodarone, mais l'incidence risque d'être plus élevée chez les patients dont l'apport iodé alimentaire préalable était insuffisant. D'habitude, l'hyperthyroïdie provoquée par l'amiodarone est plus dangereuse que l'hypothyroïdie car elle risque d'entraîner un nouvel épisode d'arythmie ou une aggravation de l'arythmie, susceptibles d'être mortels. On a signalé des cas de décès associés à une thyrotoxicose provoquée par l'amiodarone. De fait, **IL FAUT ENVISAGER LA POSSIBILITÉ D'UNE HYPERTHYROÏDIE DÈS LE MOINDRE NOUVEAU SIGNE D'ARYTHMIE.** Son diagnostic repose sur les signes et symptômes cliniques pertinents, accompagnés habituellement de taux anormalement élevés de T₃ sérique (dosage radio-immunologique), de taux encore plus élevés de T₄ sérique et d'un taux trop bas de TSH sérique (dosée au moyen d'un test suffisamment sensible). L'absence de réponse de la TSH sous l'action de la TRH permet de confirmer l'hyperthyroïdie et peut être recherchée dans les cas équivoques. Étant donné que de nouveaux épisodes d'arythmie peuvent accompagner l'hyperthyroïdie provoquée par l'amiodarone, il y a lieu de procéder à un traitement médical énergique incluant, si possible, une diminution de la dose ou l'arrêt de l'amiodarone.

L'instauration d'un traitement par un agent antithyroïdien, d'un bêta-bloquant et/ou d'une corticothérapie temporaire peut être nécessaire. L'action des antithyroïdiens peut être particulièrement retardée en cas de thyrotoxicose provoquée par l'amiodarone en raison des quantités substantielles d'hormones thyroïdiennes préformées qui sont en réserve dans la thyroïde. On a signalé des cas de décès associés à une thyrotoxicose provoquée par l'amiodarone. Un traitement par l'iode radioactif est contre-indiqué à cause de la faible fixation de l'iode radioactif associée à l'hyperthyroïdie provoquée par l'amiodarone. L'expérience sur la chirurgie thyroïdienne dans un tel cas est extrêmement limitée, et cette forme de thérapie pourrait provoquer une crise thyrotoxique. L'hyperthyroïdie provoquée par l'amiodarone peut être suivie d'une période passagère d'hypothyroïdie.

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de cancer et de nodules thyroïdiens chez des patients traités par l'amiodarone. Dans certains cas, on a également observé une hyperthyroïdie.

Au cours d'une étude de cancérogénicité chez le rat, aux doses de 5, 16 et 50 mg/kg/jour, l'amiodarone a produit des modifications liées à la dose et statistiquement importantes de la thyroïde. Ces modifications comprenaient des adénomes folliculaires et des carcinomes. L'importance de ces effets sur l'administration à long terme de l'amiodarone chez l'homme est indéterminée.

Hypo- ou hyperthyroïdie néonatale

L'administration de Sandoz Amiodarone à une femme enceinte peut nuire au fœtus. Même si l'amiodarone est rarement utilisée au cours de la grossesse, un petit nombre de cas congénitaux de goitre, d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie associés à son administration orale ont été publiés. Si Sandoz Amiodarone est prescrit à une femme enceinte ou si une patiente devient enceinte durant son traitement par Sandoz Amiodarone, elle doit être informée des risques possibles pour le fœtus.

En général, l'amiodarone ne devrait être prescrit à une femme enceinte que si les avantages possibles pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Chez les rates et les lapines gravides, l'administration du chlorhydrate d'amiodarone à raison de 25 mg/kg/jour (environ 0,4 et 0,9 fois, respectivement, la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*) n'a exercé aucun effet indésirable sur le fœtus. Chez la lapine, l'administration de 75 mg/kg/jour (environ 2,7 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*) a provoqué des avortements chez plus de 90 % des animaux. Chez la rate, des doses de 50 mg/kg/jour ou plus ont été associées à un léger déplacement des testicules et à une plus grande fréquence de l'ossification incomplète de certains os du crâne et des doigts, des doses de 100 mg/kg/jour ou plus ont donné lieu à une réduction du poids corporel des fœtus, et l'administration de 200 mg/kg/jour, a entraîné une incidence accrue de résorption fœtale. (Chez le rat, ces doses correspondent à environ 0,8, 1,6 et 3,2 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*). Des effets indésirables ont également été observés sur la croissance et la survie des fœtus chez une des deux souches de souris à une dose de 5 mg/kg/jour (environ 0,04 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*).

* 600 mg chez un patient de 50 kg (comparaison des doses en fonction de la surface corporelle)

Gastro-intestinal

Certains effets sur le tractus gastro-intestinal (par exemple, nausées, vomissements, constipation, arrière-goût) peuvent souvent survenir au début du traitement à fortes doses mais disparaître après réduction de la dose.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Augmentation des taux d'enzymes hépatiques

Chez les patients souffrant d'arythmies potentiellement mortelles, le risque éventuel de lésions hépatiques doit être pesé par rapport à l'avantage éventuel du traitement par l'amiodarone. Toutefois, les patients traités par l'amiodarone orale doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe éventuel de lésion hépatique en évolution.

Une augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques – alanine-aminotransférase (ALT), aspartate-aminotransférase (AST) et gamma-glutamyl-transférase (GGT) – est fréquemment observée chez les sujets présentant une TV/FV constituant une menace immédiate pour la vie. Il est parfois difficile d'interpréter une augmentation de l'activité de l'AST, du fait que ses taux peuvent être élevés chez les patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde, atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou qui ont subi plusieurs défibrillations électriques.

Si l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques excède le triple ou le double des valeurs normales chez un patient dont les taux de base sont élevés, il y a lieu d'envisager l'arrêt de Sandoz Amiodarone.

Une augmentation asymptomatique des taux d'enzymes hépatiques (AST/SGOT et ALT/SGPT) est souvent associée à l'usage de l'amiodarone **orale**. Le mécanisme par lequel cet effet hépatique se produit n'a pas été défini. Une phospholipidose et une fibrose hépatiques, rappelant l'hépatite ou la cirrhose alcooliques, accompagnées d'une légère augmentation des taux d'enzymes hépatiques, ont été rapportées avec l'emploi de l'amiodarone **orale**. L'augmentation des taux d'enzymes hépatiques, particulièrement si elle est associée à des symptômes et à des signes cliniques d'hépatite ou à une hépatomégalie asymptomatique, peut justifier une tomographie du foie et, s'il y a lieu, une biopsie hépatique avec étude ultrastructurale. Si les taux d'enzymes sériques augmentent de façon marquée ou si l'augmentation persiste, il faut envisager l'arrêt du traitement ou la diminution de la posologie d'amiodarone. L'insuffisance hépatique a rarement été cause de décès chez les patients traités par l'amiodarone **orale**.

Lors d'études cliniques, environ 54 % des patients recevant de l'amiodarone IV affichaient au départ une élévation des taux d'enzymes hépatiques, et cette augmentation était cliniquement significative chez 13 % d'entre eux. Chez 81 % des patients pour lesquels des données initiales et en cours de traitement étaient disponibles, les taux d'enzymes hépatiques élevés ont accusé une amélioration au cours du traitement ou n'ont pas changé par rapport aux valeurs de départ. Des anomalies des taux d'enzymes hépatiques ne constituent pas une contre-indication au traitement.

De rares cas de nécrose hépatocellulaire mortels ont été signalés à la suite du traitement par de l'amiodarone IV. Deux patients, l'un âgé de 28 ans et l'autre de 60 ans, ont reçu une perfusion initiale de 1500 mg sur une période de 5 heures, taux bien plus élevé que celui recommandé. Les deux patients ont développé une insuffisance hépatorénale dans les 24 heures suivant

l'application du traitement par l'amiodarone IV et sont décédés respectivement le 14^e et le 4^e jour. Étant donné que ces deux cas de nécrose hépatique étaient peut-être attribuables à la rapidité de la perfusion et que l'hypotension est reliée à ce facteur, **la vitesse initiale de perfusion doit faire l'objet d'une surveillance attentive et ne doit pas dépasser celle que l'on recommande.**

Neurologique

Troubles neurologiques

Dans de rares cas, l'administration continue de l'amiodarone **orale** peut entraîner l'apparition d'une neuropathie périphérique qui se dissipe éventuellement à l'arrêt du traitement, bien que de manière lente et incomplète.

Ophtalmologique

Perte de vision

Des cas de neuropathie ou de névrite optiques, entraînant habituellement des troubles de la vue, ont été rapportés chez des patients traités par l'amiodarone. Dans certains cas, le trouble de la vue a évolué vers la cécité permanente. Une neuropathie ou une névrite optiques peuvent se manifester à n'importe quel moment après le début du traitement. L'imputabilité du médicament n'a pas été démontrée clairement. Si des symptômes de troubles de la vue, comme des changements d'acuité visuelle et une réduction de la vision périphérique, apparaissent, on recommande de procéder rapidement à un examen ophtalmique. L'apparition d'une neuropathie ou d'une névrite optiques impose une réévaluation du traitement par l'amiodarone. Il faut mettre en balance les risques et complications du traitement antiarythmique par l'amiodarone et ses avantages pour les patients dont la vie est menacée par des arythmies cardiaques. Un examen ophtalmique régulier, comprenant un examen du fond de l'œil et un examen à la lampe à fente, est recommandé durant le traitement par Sandoz Amiodarone. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies ophtalmologiques).

Anomalies oculaires (microdépôts cornéens)

Des microdépôts cornéens surviennent chez la majorité des adultes traités par l'amiodarone; on ne peut habituellement les discerner que lors d'un examen au moyen d'une lampe à fente, mais ils entraînent des symptômes tels que la vision de halos ou une vision trouble chez autant que 10 % des patients. Les microdépôts cornéens disparaîtront après une réduction de la dose ou la fin du traitement. La seule présence de microdépôts asymptomatiques ne justifie pas une réduction de la dose ou l'abandon du traitement. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies ophtalmologiques).

Considérations périopératoires

Intervention chirurgicale

À la suite d'une intervention chirurgicale cardiaque ou autre, des cas de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) et de syndrome de faible débit cardiaque ont été rapportés chez des patients traités par l'amiodarone **orale**. Chez certains patients présentant un syndrome de faible débit cardiaque à l'interruption de la circulation extracorporelle, on a dû avoir recours à la contre-pulsion diastolique par ballonnet intra-aortique. Dans le cas du SDRA, bien que les patients répondent habituellement bien à un traitement respiratoire énergique, on a rapporté de rares cas de décès. Certains cas de SDRA avaient été exposés à de fortes concentrations d'oxygène dans l'air inspiré, ce qui aurait pu jouer un rôle dans les complications respiratoires.

Tant que d'autres études n'auront pas été réalisées, on recommande de surveiller de près la FiO₂ et les facteurs déterminants de l'oxygénation des tissus (par exemple, SaO₂ et PaO₂) chez les patients traités par Sandoz Amiodarone. Il faut envisager avec prudence toute décision d'opérer des patients traités par Sandoz Amiodarone et atteints de dysfonction pulmonaire préopératoire. Cependant, étant donné que l'amiodarone possède une très longue demi-vie, l'abandon du traitement avant une intervention chirurgicale requiert que cette dernière soit retardée de plusieurs semaines, soumettant ainsi le patient à un risque accru de dysrythmies graves. La survenue de SDRA a rarement été mortelle dans ces situations.

Une hypotension, liée ou non à l'interruption de la circulation extracorporelle après une intervention à cœur ouvert, a également été notée. Les vaisseaux sanguins peuvent mal répondre aux agonistes des adrénorécepteurs. Un bloc cardiaque complet et une bradycardie résistant à l'atropine ont également été notés chez des patients sevrés de la circulation extracorporelle.

Chirurgie réfractrice de la cornée

Les patients doivent être avisés que, selon la plupart des fabricants d'appareils au laser utilisés en chirurgie réfractive pour remodeler la cornée, cette procédure est contre-indiquée chez les patients traités par l'amiodarone.

Anesthésiques par inhalation : une surveillance périopératoire étroite est recommandée chez les patients sous amiodarone qui subissent une anesthésie générale, car ils risquent d'être plus sensibles aux effets qu'exercent les anesthésiques halogénés sur la conduction et à leurs effets dépresseurs myocardiques.

Respiratoire

Amiodarone intraveineuse et orale

Toxicité pulmonaire

Des rapports de pharmacovigilance ont signalé la manifestation aiguë (après quelques jours ou quelques semaines) de lésions pulmonaires chez des patients traités par l'amiodarone orale à la suite, ou non, d'un traitement intraveineux. Les observations comprenaient : infiltrats ou masses pulmonaires visibles à la radiographie, hémorragie alvéolaire pulmonaire, épanchement pleural, bronchospasme, respiration sifflante, fièvre, dyspnée, toux, hémoptysie et hypoxie. Certains cas ont évolué jusqu'à l'insuffisance respiratoire ou le décès, voire les deux.

L'une des plus graves complications du traitement par l'amiodarone **orale** est la toxicité pulmonaire se manifestant sous forme de pneumopathie. Les symptômes cliniques comprennent : toux, dyspnée évolutive, accompagnée de trouble fonctionnel confirmé à la radiographie et à la scintigraphie au gallium, perte de poids, faiblesse et données indiquant des troubles pathologiques compatibles avec une toxicité pulmonaire. La radiographie pulmonaire montre une atteinte interstitielle diffuse, fréquemment associée à des infiltrats alvéolaires disséminés, particulièrement dans les lobes supérieurs. Il est difficile de prévoir chez quels sujets cette réaction toxique risque de se produire (voir CONTRE-INDICATIONS). Les symptômes de toxicité pulmonaire peuvent apparaître subitement soit au début du traitement, soit après un certain temps et, le cas échéant, rappellent ceux des infections virales ou bactériennes ou d'une insuffisance cardiaque congestive en évolution. La relation entre la toxicité pulmonaire et la durée du traitement, la dose d'entretien ou la posologie totale n'a pas été élucidée. La plupart des patients ont récupéré après leur traitement, mais il y a eu quelques décès. Au début du traitement

par l'amiodarone, il faut donc effectuer une radiographie pulmonaire et des épreuves de la fonction pulmonaire, y compris une mesure de la capacité de diffusion. Le patient doit ensuite subir une évaluation des antécédents médicaux, un examen physique et une radiographie pulmonaire tous les 3 à 6 mois.

La toxicité pulmonaire de l'amiodarone semble résulter d'effets toxiques indirects ou directs comme le sont la pneumopathie par hypersensibilité (y compris la pneumonie à éosinophiles) ou la pneumopathie interstitielle ou alvéolaire, qui se développent chez une fraction atteignant 10 à 17 % des patients atteints d'arythmies ventriculaires et traités par des doses d'environ 400 mg/jour. La toxicité pulmonaire s'est révélée mortelle dans environ 10 % des cas.

D'après de récents rapports, le recours à des doses de charge et d'entretien réduites d'amiodarone donnerait lieu à moins de toxicité pulmonaire provoquée par l'amiodarone.

La pneumopathie par hypersensibilité se manifeste habituellement au début de la thérapie, et un nouveau traitement des patients par l'amiodarone entraîne plus rapidement une récurrence plus sévère. Le lavage broncho-alvéolaire est l'intervention de choix pour confirmer ce diagnostic, qui repose sur l'observation d'une lymphocytose CD8+ (augmentation des lymphocytes T supprimeurs ou cytotoxiques). Il faut cesser le traitement par l'amiodarone et instaurer une corticothérapie chez ces patients.

La pneumopathie interstitielle ou alvéolaire peut résulter de la libération de radicaux libres ou d'une phospholipidose et est caractérisée par la mise en évidence d'une atteinte alvéolaire diffuse, d'une pneumopathie interstitielle ou d'une fibrose à la biopsie pulmonaire. La phospholipidose (cellules spumeuses, macrophages spumeux), due à l'inhibition de la phospholipase, est présente dans la plupart des cas de toxicité pulmonaire provoquée par l'amiodarone, mais elle est aussi présente chez la moitié des patients traités par ce produit. Ces cellules doivent donc servir de marqueurs du traitement et non pas de signes de toxicité. Le diagnostic de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire provoquée par l'amiodarone impose au moins une réduction de la dose ou, de préférence, un arrêt du traitement pour déterminer si le processus est réversible, surtout si d'autres traitements antiarythmiques sont acceptables. Quand ces mesures sont prises, on note habituellement une atténuation des symptômes en moins d'une semaine, l'amélioration clinique étant la plus importante au cours des deux ou trois premières semaines. D'habitude, les anomalies radiographiques régressent en deux à quatre mois. Selon certains experts, des stéroïdes peuvent être utiles. La prednisone à raison de 40 à 60 mg ou d'autres stéroïdes à des doses équivalentes ont été administrés et retirés graduellement en plusieurs semaines, selon l'état du patient. Dans certains cas, la ré-administration de l'amiodarone à une dose réduite n'a pas causé de récurrence des effets toxiques.

Chez un patient traité par Sandoz Amiodarone, tout nouveau symptôme respiratoire doit évoquer la possibilité d'une toxicité pulmonaire et faire reprendre et évaluer le questionnaire, l'examen physique, la radiographie pulmonaire et les épreuves de la fonction pulmonaire (avec mesure de la capacité de diffusion). Une baisse de la capacité de diffusion de 15 % est un indice très sensible mais peu spécifique de toxicité pulmonaire; lorsque cette baisse atteint près de 30 %, la sensibilité diminue mais la spécificité augmente. Une scintigraphie au gallium peut aussi être utile au diagnostic.

La toxicité pulmonaire a entraîné le décès dans environ 10 % des cas. En cas de suspicion de toxicité pulmonaire iatrogène, il faut toutefois procéder avec prudence à l'abandon du traitement par Sandoz Amiodarone chez des patients qui présentent des arythmies potentiellement mortelles, car une mort cardiaque subite est la cause de décès la plus courante chez ces patients. Avant de cesser Sandoz Amiodarone, il convient donc de faire tout son possible pour exclure d'autres causes d'atteinte respiratoire (par exemple, insuffisance cardiaque congestive [avec une sonde de Swan-Ganz au besoin], infection respiratoire, embolie pulmonaire, cancer, etc.). De plus, un lavage bronchoalvéolaire ou une biopsie pulmonaire transbronchique ou à thorax ouvert peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic, surtout quand aucune autre forme de thérapie n'est acceptable.

Quand un diagnostic de pneumopathie par hypersensibilité provoquée par l'amiodarone est posé, il faut interrompre l'amiodarone et prescrire une corticothérapie. En cas de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire provoquée par l'amiodarone, on doit mettre en route une corticothérapie et, de préférence, cesser Sandoz Amiodarone ou, du moins, en diminuer la posologie.

Il arrive que cette dernière pneumopathie régresse après une diminution de la posologie de l'amiodarone et l'administration de stéroïdes. Dans certains cas, la reprise de Sandoz Amiodarone à une dose réduite n'a pas occasionné de récurrence, mais dans d'autres cas (peut-être en raison d'une atteinte alvéolaire sévère), les lésions pulmonaires étaient irréversibles.

Lors d'études cliniques, une (1) patiente seulement sur plus de 1000 patients traités par l'amiodarone IV a développé une fibrose pulmonaire. Cet état a été diagnostiqué trois mois après le traitement par l'amiodarone IV, période durant laquelle la patiente avait reçu de l'amiodarone **orale**. Il faut cesser le traitement par l'amiodarone IV chez tout patient présentant un diagnostic de fibrose pulmonaire.

Lors d'études cliniques sur l'amiodarone IV, un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) a été signalé chez 2 % des patients. Le SDRA est un trouble caractérisé par la présence d'infiltrats pulmonaires diffus bilatéraux s'accompagnant d'œdème pulmonaire et d'insuffisance respiratoire de degrés variables. Le tableau clinique et radiographique du SDRA peut aussi résulter d'une variété de lésions pulmonaires, notamment celles consécutives à un traumatisme, à un état de choc, à une réanimation cardiorespiratoire prolongée et à une pneumonie de déglutition, états que l'on a observés chez plusieurs patients participant à ces études cliniques. Il n'est pas possible de déterminer quel rôle, le cas échéant, l'emploi de l'amiodarone IV a joué dans l'étiologie ou l'exacerbation de ce trouble pulmonaire chez ces patients.

Fonction sexuelle/reproduction

Troubles de l'appareil génito-urinaire

L'amiodarone **orale** a provoqué une épидидymite chez certains patients. Ce type d'épididymite est un effet secondaire rare, bénin, spontanément résolutif, qui ne requiert aucun traitement. Les médecins doivent en être conscients pour éviter à leurs patients des examens urologiques invasifs inutiles et une antibiothérapie.

Peau

Troubles dermatologiques ou photosensibilité

L'amiodarone **orale** peut causer une photosensibilité chez environ 10 % des sujets. L'usage d'écrans solaires ou le port de vêtements protecteurs sont des mesures utiles, le cas échéant. Au cours du traitement à long terme, on a rapporté une coloration bleu grisâtre de la peau exposée. À l'arrêt du traitement, la pigmentation revient lentement à la normale. Le processus peut s'échelonner sur plusieurs années. Le risque de photosensibilisation est peut-être plus élevé chez les personnes qui ont le teint clair et celles qui s'exposent excessivement au soleil; il semble être associé à la dose cumulative et à la durée du traitement.

Réactions bulleuses graves

Amiodarone intraveineux et oral

Réactions cutanées pouvant menacer le pronostic vital ou s'avérer mortelles : Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés (voir EFFETS INDÉSIRABLES). En présence de signes ou de symptômes de l'une ou l'autre de ces réactions (p. ex., apparition progressive d'une éruption cutanée souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses), il faut cesser immédiatement le traitement par l'amiodarone.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'amiodarone s'est avérée avoir des effets toxiques sur l'embryon de certaines espèces animales. Dans trois différentes observations chez la femme, il a été démontré que la substance mère et son métabolite (DEA) traversent le placenta en quantités variant entre 10 et 50 % des concentrations sériques maternelles. Bien que l'emploi de l'amiodarone durant la grossesse soit peu fréquent, des cas congénitaux de goitre, d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie ont été rapportés dans un petit nombre de publications. En conséquence, il ne faut employer l'amiodarone durant la grossesse que si les avantages éventuels pour la mère par rapport au risque pour le fœtus le justifient.

En plus des rares cas de goitre ou d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie congénitaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypo- ou hyperthyroïdie néonatale), l'amiodarone a causé une variété d'effets indésirables chez l'animal.

Dans une étude sur la reproduction au cours de laquelle on a administré de l'amiodarone par voie intraveineuse à des lapins à raison de 5, 10 ou 25 mg/kg par jour (environ 0,1, 0,3 et 0,7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle), on a observé des cas de mortalité maternelle dans tous les groupes, y compris chez les animaux témoins. Des cas d'embryotoxicité (mis en évidence par un nombre moindre de fœtus menés à terme et une augmentation des résorptions conjointement avec une diminution du poids de la portée) sont survenus aux doses de 10 mg/kg et plus. Aucune preuve d'embryotoxicité n'a été décelée à la dose de 5 mg/kg, et aucun cas de tératogénicité n'a été observé à quelque dose que ce soit.

Dans une étude sur la tératologie au cours de laquelle on a administré de l'amiodarone par perfusion intraveineuse continue à des rats à raison de 25, 50, ou 100 mg/kg par jour (environ 0,4, 0,7 et 1,4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle), on a observé des cas de toxicité maternelle (mis en évidence par une diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments) et d'embryotoxicité (mis en évidence par une augmentation des résorptions, une diminution de la taille de la portée vivante, une diminution du poids corporel des rejetons et un retard de l'ossification sternale et métacarpienne) dans le groupe

recevant 100 mg/kg. Il ne faut administrer l'amiodarone intraveineuse durant la grossesse que si les bienfaits possibles pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

Emploi durant le travail et l'accouchement : On ne sait pas si l'emploi de l'amiodarone durant le travail ou l'accouchement exerce des effets indésirables immédiats ou à retardement. Les études précliniques chez les rongeurs n'ont mis en évidence aucun effet sur la durée de la période de gestation ou sur la parturition.

Femmes qui allaitent : L'amiodarone et son métabolite (DEA) sont excrétés dans le lait humain, ce qui suggère que l'allaitement au sein pourrait exposer le nourrisson à une dose importante de cette substance. La progéniture de rates allaitant auxquelles on administrait de l'amiodarone a présenté une viabilité réduite et une diminution des gains de poids corporel. Le risque d'ingestion de l'amiodarone par le nourrisson doit être évalué par rapport à l'avantage éventuel de la suppression des arythmies chez la mère. Il y a lieu de conseiller à la mère de cesser l'allaitement.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'amiodarone chez l'enfant n'ayant pas été établies, son emploi chez ce dernier n'est pas recommandé.

Gériatrie (> 65 ans) : Les essais cliniques menés avec les comprimés d'amiodarone n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. L'expérience clinique ne fait pas état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Surveillance et essais de laboratoire

Sandoz Amiodarone ne doit être administré que par des médecins qui connaissent bien toutes les modalités thérapeutiques pour le traitement des arythmies ventriculaires récurrentes mettant la vie en danger et qui ont accès (directement ou en adressant le patient à un autre médecin) aux appareils de surveillance appropriés, dont la surveillance ECG continue (en milieu hospitalier tout comme ambulatoire) et la technique électrophysiologique.

De plus, chez les patients traités par l'amiodarone, il faut envisager ou surveiller les facteurs suivants :

Amiodarone orale

Perturbations électrolytiques

Puisque les antiarythmiques peuvent être inefficaces ou arythmogènes chez tout patient présentant une carence en potassium ou en magnésium, il y a lieu de corriger l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie avant d'instituer un traitement par les comprimés Sandoz Amiodarone puisque ces troubles peuvent accroître l'allongement de l'intervalle QTc et le risque de torsades de pointe. Il faut porter une attention particulière à l'équilibre électrolytique et acidobasique chez les patients atteints de diarrhée grave ou prolongée ou lors d'un traitement diurétique concomitant. Il faut en outre faire preuve de prudence lors de l'administration simultanée de Sandoz Amiodarone avec des médicaments susceptibles de déclencher une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

Dysthyroïdie

La fonction thyroïdienne doit être surveillée avant le traitement et périodiquement par la suite, surtout si le patient est âgé ou s'il a des antécédents de nodules thyroïdiens, de goitre ou d'une autre dysthyroïdie. L'amiodarone et ses métabolites étant éliminés lentement, des iodémies élevées, une altération de la fonction thyroïdienne et des résultats anormaux des tests de la fonction thyroïdienne peuvent persister pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après le retrait de l'amiodarone.

Augmentation des taux d'enzymes hépatiques

Chez les patients souffrant d'arythmies potentiellement mortelles, le risque éventuel de lésions hépatiques doit être pesé par rapport à l'avantage éventuel du traitement par Sandoz Amiodarone. Toutefois, les patients traités par Sandoz Amiodarone doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe éventuel de lésion hépatique en évolution.

Allongement de l'intervalle QTc

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc durant le traitement par l'amiodarone.

Intervention chirurgicale

On recommande de surveiller de près la FiO₂ et les facteurs déterminants de l'oxygénation des tissus (par ex., SaO₂, PaO₂) chez les patients traités par Sandoz Amiodarone.

Personnes âgées

Pendant le traitement chronique à l'amiodarone **orale**, une surveillance attentive peut être prudente pour les patients âgés.

Dysfonctionnement ventriculaire

Il serait prudent, durant le traitement de longue durée par l'amiodarone **orale**, d'exercer une surveillance étroite des patients présentant un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche.

Surveillance de l'efficacité

La prédiction de l'efficacité de tout agent antiarythmique pour la prévention à long terme de la tachycardie et de la fibrillation ventriculaires récidivantes est difficile et controversée; des chercheurs très qualifiés recommandent l'évaluation de la réponse au moyen de la surveillance électronique ambulatoire ou de la stimulation électrique programmée avec divers schémas de stimulation, ou d'une combinaison des deux. À ce jour, de nombreux points concernant la meilleure façon d'évaluer l'efficacité ne font pas l'unanimité, mais il existe un consensus raisonnable sur certains aspects :

1. Lorsqu'un patient ayant des antécédents d'arrêt cardiaque ne présente pas d'arythmie instable sur le plan hémodynamique pendant un enregistrement électrocardiographique effectué avant le traitement, l'évaluation de l'efficacité de l'amiodarone nécessitera une certaine technique de stimulation, soit sous forme d'exercice physique ou de stimulation électrique programmée (SEP).
2. La question de savoir s'il faut aussi recourir à la stimulation chez les patients qui présentent spontanément une arythmie mettant la vie en danger n'est pas clarifiée, mais il y a lieu

d'envisager la stimulation électrique programmée ou une autre forme de stimulation chez ce genre de sujets. Chez le pourcentage de patients où la prise de l'amiodarone inhibe le déclenchement habituel des arythmies par la stimulation électrique programmée (pourcentage qui varie largement dans les diverses séries, allant de moins de 10 % à près de 40 %, peut-être en raison de critères de stimulation différents), le pronostic a été presque uniformément excellent, avec des taux de récurrence très faibles (tachycardie ventriculaire ou mort subite). La question est moins claire lorsque le traitement par amiodarone ne parvient pas à inhiber le déclenchement des arythmies. L'absence d'une telle inhibition ne laisse pas nécessairement présager un mauvais pronostic. De nombreux observateurs ont toutefois fait état d'un taux de récurrence plus élevé chez ces patients. Certains critères ont donc été proposés afin d'identifier les patients qui semblent bien se porter sous amiodarone mais chez lesquels le traitement n'est pas parvenu à inhiber le déclenchement des arythmies. Ces critères comprennent une plus grande difficulté de déclenchement des arythmies (nécessité d'un plus grand nombre de stimuli ou de stimuli plus rapides), ce qui, a-t-on signalé, prédit un plus faible taux de récurrence, et la capacité de tolérer la tachycardie ventriculaire déclenchée sans présenter de graves symptômes, observation que l'on a déclarée être en corrélation avec une meilleure survie mais non avec de plus faibles taux de récurrence. Même si la confirmation de ces critères et d'autres études s'imposent en général, une *plus grande facilité* de déclenchement ou une *moins bonne* tolérance envers l'arythmie déclenchée devraient suggérer la nécessité de revoir le traitement.

On a aussi proposé plusieurs indicateurs prévisionnels de succès qui ne reposent pas sur la stimulation électrique programmée, dont l'élimination complète de toutes les tachycardies ventriculaires non soutenues lors de la surveillance ambulatoire et de très faibles taux de battements ventriculaires prématurés (moins de 1 pour 1000 battements normaux).

Bien que ces questions ne soient pas encore résolues dans le cas de l'amiodarone, tout comme pour d'autres agents, le médecin qui prescrit Sandoz Amiodarone devrait avoir accès (directement ou en adressant le patient à un autre médecin) à l'éventail complet des techniques d'évaluation utilisées en présence d'arythmies qui menacent le pronostic vital, et bien connaître ces techniques.

Il est difficile de décrire les taux d'efficacité de l'amiodarone, puisqu'ils dépendent de l'arythmie particulière traitée, des critères de succès utilisés, de la cardiopathie sous-jacente, du nombre de médicaments essayés avant de recourir à l'amiodarone, de la durée du suivi, de la dose d'amiodarone, de l'usage d'antiarythmiques additionnels et de nombreux autres facteurs. L'amiodarone ayant été étudié principalement pour le traitement d'arythmies ventriculaires réfractaires qui mettent la vie en danger, situation dans laquelle le traitement médicamenteux doit être choisi d'après la réponse du patient et non de manière arbitraire, il a été impossible d'effectuer des études comparatives randomisées avec d'autres agents ou un placebo. Les comptes-rendus du traitement de séries de patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque et suivis en moyenne pendant un an ou plus ont fait état de taux de mortalité (en raison d'une arythmie) très variables, allant de moins de 5 % à plus de 30 %, la plupart des séries présentant un taux entre 10 à 15 %. Les taux globaux de récurrence des arythmies (mortelles ou non) étaient également très variables (et fonction de la réponse à la stimulation électrique programmée et à d'autres mesures, comme on l'a mentionné plus haut); ils dépendent en outre de l'inclusion, ou non, des patients qui ne semblent pas répondre initialement. Dans la plupart des séries, si l'on tient compte uniquement des patients qui semblaient répondre suffisamment bien pour qu'on leur

prescrire un traitement à long terme, les taux de récurrence variaient entre 20 % et 40 % lors d'un suivi moyen d'un an ou plus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Amiodarone orale (chlorhydrate d'amiodarone)

Compte tenu de la distribution importante de l'amiodarone dans les tissus de l'organisme et la durée prolongée requise pour son élimination après l'arrêt du traitement à long terme, la relation entre les effets indésirables, la dose et la durée du traitement n'a pas été complètement élucidée. Dans le cas de certains effets indésirables, comme la formation de microdépôts cornéens, on a fait le lien entre la dose et la durée du traitement; les dépôts cornéens sont réversibles en réduisant les doses ou en arrêtant le traitement. Cependant, dans le cas d'autres effets indésirables, comme l'alvéolite fibrosante ou la neuropathie périphérique, le lien avec la dose et la réversibilité de l'effet indésirable n'a pas été déterminé. Certains effets sur le tractus gastro-intestinal (nausées, vomissements, constipation, arrière-goût, par exemple) et sur le système nerveux central (fatigue, céphalées, vertiges, cauchemars, insomnie, par exemple) peuvent souvent survenir au début du traitement à fortes doses mais disparaître après réduction de la dose. Les études se poursuivent sur les corrélations entre la durée des effets indésirables et la posologie.

Les effets indésirables les plus graves et potentiellement mortels associés à l'emploi de l'amiodarone sont la fibrose pulmonaire, l'aggravation des arythmies et l'hépatite cirrhotique. Selon les données publiées jusqu'à présent et reflétant l'expérience nord-américaine du traitement de longue durée par l'amiodarone **orale**, les réactions médicamenteuses indésirables associées à l'amiodarone seraient très fréquentes, s'étant manifestées chez environ 75 % des sujets prenant 400 mg ou plus du médicament par jour; ces effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement par l'amiodarone chez 7 % à 18 % des sujets. Parmi les réactions indésirables nécessitant le plus souvent l'arrêt du traitement, on retrouve : infiltrats ou fibrose pulmonaires, tachycardie ventriculaire paroxystique, insuffisance cardiaque congestive et augmentation des taux d'enzymes hépatiques. Les autres symptômes conduisant moins souvent à l'arrêt du traitement comprennent : troubles visuels, dermatite solaire, coloration bleue de la peau, hyperthyroïdie et hypothyroïdie.

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des réactions indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Voir le tableau 1 (amiodarone orale) et le tableau 2 (amiodarone intraveineuse) ci-dessous.

Effets indésirables fréquemment observés

Amiodarone intraveineuse

Lors d'études cliniques contrôlées et non contrôlées chez un total de 1836 sujets, 14 % d'entre eux ont reçu de l'amiodarone IV sur des périodes allant jusqu'à 1 semaine, 5 % jusqu'à 2 semaines, 2 % jusqu'à 3 semaines et 1 % pendant plus de 3 semaines, sans qu'il y ait d'incidence accrue d'effets indésirables graves. La durée moyenne du traitement lors de ces études était de 5,6 jours.

Dans l'ensemble, on a cessé le traitement chez 9 % des patients en raison d'effets indésirables, les plus courants et les plus graves conduisant à l'arrêt du traitement par l'amiodarone IV étant : tachycardie ventriculaire (2 %), hypotension (2 %), arrêt cardiaque (asystole/arrêt cardiaque/dissociation électromécanique) (1 %) et choc cardiogénique (1 %).

Les fréquences des effets indésirables suivants sont fondées sur une analyse multicentrique rétrospective de 241 sujets traités par différentes posologies d'amiodarone pendant 2 à 1515 jours (durée moyenne : 441,3 jours).

Le tableau 2 énumère les réactions médicamenteuses indésirables les plus fréquentes (incidence ≥ 1 %) durant le traitement par l'amiodarone IV qui ont été recueillies dans le cadre d'études cliniques contrôlées et ouvertes chez 1 836 sujets présentant une TV avec instabilité hémodynamique ou une FV.

TABLEAU 1 – FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR L'AMIODARONE ORALE

Système de l'organisme	Incidence (%) n = 241	Effets indésirables
Gastro-intestinal	10 à 33	Nausées et vomissements.
	4 à 9	Constipation, anorexie.
	1 à 3	Douleur abdominale, dyspepsie, diarrhée, goût anormal, sécheresse de la bouche.
Dermatologique	4 à 9	Dermatite solaire ou photosensibilité.
	1 à 3	Coloration bleue de la peau, éruption cutanée.
	< 1	Alopécie, onycholyse.
Neurologique	4 à 9	Malaise et fatigue, tremblements ou mouvements involontaires anormaux, manque de coordination, démarche anormale ou ataxie, étourdissements, paresthésie.
	1 à 3	Baisse de la libido ou impuissance, insomnie et autres troubles du sommeil, céphalées, troubles cognitifs et de la vigilance, asthénie générale, neuropathies motrices et sensorielles périphériques.
	< 1	Acouphène.
Ophtalmologique	10 à 33	Microdépôts cornéens.
	4 à 9	Troubles de la vision.
	Jusqu'à 2	Neuropathie optique avec trouble de la vision et diminution de l'acuité visuelle*.
Hépatique	4 à 9	Hépatomégalie, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique.
	1 à 3	Troubles hépatiques non spécifiques.
Respiratoire	4 à 9	Inflammation ou fibrose pulmonaires.
Cardiovasculaire	1 à 3	Insuffisance cardiaque congestive, arythmies cardiaques, dysfonction du nœud SA.
	< 1	Hypotension, anomalies de la conduction cardiaque.
Thyroïdien	1 à 3	Hyperthyroïdie, hypothyroïdie.
	< 1	Goitre.

Système de l'organisme	Incidence (%) n = 241	Effets indésirables
Autre	1 à 3	Bouffées de chaleur, troubles de la coagulation.
	< 1	Ecchymoses spontanées, épидидymite.

* D'après une étude rétrospective des données recueillies à la Mayo Clinic de 1981 à juin 1986, il y a eu jusqu'à 2 % de cas de neuropathie optique avec trouble de la vision et diminution de l'acuité visuelle⁹.

TABLEAU 2 – SOMMAIRE DES EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT CHEZ DES SUJETS RECEVANT L'AMIODARONE INTRA VEINEUSE LORS D'ÉTUDES CONTRÔLÉES ET OUVERTES (INCIDENCE ≥ 1 %)

Effets indésirables	Études contrôlées (N = 814)	Études en mode ouvert (N = 1 022)	Incidence totale (N = 1 836)
Incidence globale	412 (50,6 %)	384 (37,5 %)	796 (43,3 %)
Effet systémique	54 (6,6 %)	32 (3,1 %)	86 (4,6 %)
Fièvre	24 (2,9 %)	13 (1,2 %)	37 (2,0 %)
Système cardiovasculaire	308 (37,8 %)	264 (25,8 %)	572 (31,1 %)
Fibrillation auriculaire	15 (1,8 %)	9 (< 1 %)	24 (1,3 %)
Bloc A-V	14 (1,5 %)	12 (1,2 %)	26 (1,4 %)
Bradycardie	49 (6,0 %)	41 (4,0 %)	90 (4,9 %)
Insuffisance cardiaque congestive	18 (2,2 %)	21 (2,0 %)	39 (2,1 %)
Arrêt cardiaque	29 (3,5 %)	26 (2,5 %)	55 (2,9 %)
Hypotension	165 (20,2 %)	123 (12,0 %)	288 (15,6 %)
Arythmie nodale	15 (1,8 %)	15 (1,4 %)	30 (1,6 %)
Allongement de l'intervalle QT	15 (1,8 %)	4 (< 1 %)	19 (1,0 %)
Choc cardiaque	13 (1,5 %)	12 (1,1 %)	25 (1,3 %)
Fibrillation ventriculaire	12 (1,4 %)	13 (1,2 %)	25 (1,3 %)
Tachycardie ventriculaire	15 (1,8 %)	30 (2,9 %)	45 (2,4 %)
Appareil digestif	102 (12,5 %)	97 (9,4 %)	199 (10,8 %)
Diarrhée	8 (< 1 %)	12 (1,1 %)	20 (1,0 %)
Tests de la fonction hépatique avec résultats anormaux	35 (4,2 %)	29 (2,8 %)	64 (3,4 %)
Nausées	29 (3,5 %)	43 (4,2 %)	72 (3,9 %)
Vomissements	16 (1,9 %)	17 (1,6 %)	33 (1,7 %)
Système hémique et lymphatique	34 (4,1 %)	34 (3,3 %)	68 (3,7 %)
Thrombocytopénie	14 (1,7 %)	16 (1,5 %)	30 (1,6 %)
Métabolisme et nutrition	56 (6,8 %)	49 (4,7 %)	105 (5,7 %)
Taux de SGOT (AST) accru	14 (1,7 %)	6 (< 1 %)	20 (1,0 %)
Taux de SGPT (ALT) accru	14 (1,7 %)	5 (< 1 %)	19 (1,0 %)
Système nerveux	46 (5,6 %)	38 (3,7 %)	84 (4,5 %)
Appareil respiratoire	54 (6,6 %)	61 (5,9 %)	115 (6,2 %)
Œdème pulmonaire	6 (< 1 %)	15 (1,4 %)	21 (1,1 %)
Troubles respiratoires	11 (1,3 %)	8 (< 1 %)	19 (1,0 %)
Appareil génito-urinaire	27 (3,3 %)	30 (2,9 %)	57 (3,1 %)
Fonction rénale anormale	8 (< 1 %)	16 (1,5 %)	24 (1,3 %)

Anomalies ophtalmologiques : Des microdépôts cornéens sont visibles à l'examen avec lampe à fente chez presque tous les adultes ayant pris de l'amiodarone pendant plus de 6 mois. Ces dépôts peuvent provoquer des symptômes tels que des halos visuels ou une vision brouillée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) Les autres anomalies associées au traitement par l'amiodarone comprennent : photophobie, dégénérescence cornéenne, œdème papillaire,

photosensibilité, gêne oculaire, sécheresse oculaire, scotomes, opacités du cristallin, dégénérescence maculaire ainsi que neuropathie ou névrite optiques évoluant parfois vers la cécité permanente. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologiques).

Anomalies neurologiques : Ces troubles courants se produisent chez 20 % à 40 % des sujets et comprennent : ataxie, tremblements, fatigue, étourdissements, faiblesse, troubles du sommeil, céphalées, troubles cognitifs, perturbation de la vigilance, neuropathies motrices et sensorielles périphériques, faiblesse musculaire proximale, impuissance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologiques) et syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne. Des cas de polyneuropathie démyélinisante ont été signalés spontanément.

Anomalies pulmonaires : Au cours de certaines études, une maladie pulmonaire symptomatique a été observée à une fréquence aussi élevée que 10 % à 15 % des cas, alors que des anomalies asymptomatiques de la capacité de diffusion pulmonaire ont été démontrées selon une fréquence au moins deux fois plus élevée. La toxicité pulmonaire a été mortelle dans environ 10 % des cas ((voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

Anomalies cardiovasculaires : Une exacerbation de l'arythmie a été rapportée selon une fréquence d'environ 2 à 5 % dans la plupart des études (nouvelle fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire persistante, résistance accrue à la cardioversion et tachycardie ventriculaire polymorphe paroxystique [torsades de pointes]). De plus, une bradycardie symptomatique ou un arrêt sinusal accompagné de la suppression des foyers d'échappement s'est produit chez 2 % à 4 % des patients. Une insuffisance cardiaque congestive est survenue dans environ 3 % des cas. Un bloc auriculo-ventriculaire du second degré et un bloc de branche gauche ont été constatés chez moins de 1 % des sujets. On a aussi rapporté de l'hypotension, associée ou non à l'interruption de la circulation extracorporelle consécutive à une chirurgie à cœur ouvert (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Anomalies gastro-intestinales : Des troubles de cette nature sont survenus chez environ 25 % des sujets. Ils comprennent : nausées, vomissements, constipation, anorexie, anomalies gustatives et olfactives, salivation anormale, dyspepsie, douleur abdominale et diarrhée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).

Anomalies hépatiques : Des augmentations anormales des taux d'enzymes sériques associées à une insuffisance hépatique ont été rapportées chez environ 15 % des sujets. Une hépatite symptomatique est survenue chez moins de 1 % des patients et des cas d'hépatite cholestatique et de cirrhose ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique). La fréquence de rares lésions hépatiques graves, de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, d'hépatite, d'hépatite cholestatique et de cirrhose n'a pas été déterminée. Une hépatopathie apparente, parfois mortelle, peut toutefois survenir.

Anomalies dermatologiques : Ces anomalies sont survenues chez environ 15 % des sujets, la photosensibilité ayant été la plus fréquente (10 % des sujets). Une pigmentation bleu grisâtre a été notée chez 2 % à 3 % des sujets. L'alopecie a été observée chez une proportion de sujets allant jusqu'à 4 %. D'autres phénomènes associés au traitement par l'amiodarone ont été rapportés chez moins de 1 % des sujets et comprennent : éruptions cutanées non spécifiques, prurit, kératodermie acquise, hyperhidrose, onycholyse, psoriasis pustuleux généralisé, vasculite

et polysérite, et nécrolyse épidermique toxique (parfois mortelle) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles dermatologiques ou photosensibilité).

Anomalies thyroïdiennes : Une hypothyroïdie associée au traitement par l'amiodarone a été rapportée chez 2 % à 4 % des sujets dans la plupart des études, mais dans quelques études l'incidence était de 8 % à 10 % des patients. Une hyperthyroïdie a été observée chez 1 à 3 % des sujets (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysthyroïdie).

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés, dans des rapports de pharmacovigilance, chez des patients recevant de l'amiodarone : hypotension (parfois mortelle), arrêt sinusal, réaction anaphylactique ou anaphylactoïde (y compris état de choc), angio-oedème, pneumonie à éosinophiles, hépatite, hépatite cholestasique, cirrhose, pancréatite, pancréatite aiguë, sécheresse buccale, constipation, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, bronchospasme, troubles respiratoires pouvant être mortels (y compris détresse, insuffisance et arrêt respiratoires ainsi que syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]), pneumopathie organisée [anciennement bronchiolite oblitérante avec pneumonie en voie d'organisation] (pouvant être mortelle), fièvre, dyspnée, toux, hémoptysie, respiration sifflante, hypoxie, infiltrat ou masse pulmonaire, hémorragie alvéolaire pulmonaire, épanchement pleural, pleurésie, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, symptômes parkinsoniens tels l'akinésie et la bradykinésie (parfois réversibles après l'arrêt du traitement), syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD), nodules et cancer de la thyroïde, eczéma, urticaire, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, réactions cutanées graves et parfois mortelles, dont la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite bulleuse et la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, cancer de la peau, vascularite, prurit, anémie hémolytique, anémie aplastique, pancytopenie, neutropénie, thrombocytopénie, agranulocytose, granulome touchant notamment la moelle osseuse, myopathie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse, polyneuropathie démyélinisante, hallucination, état confusionnel, désorientation, délire, épидидymite, perte d'appétit, parosmie, baisse de la libido et impuissance.

On a signalé que les femmes traitées par l'amiodarone présentaient un risque plus élevé de manifester des torsades de pointe.

De plus, chez des patients recevant les posologies recommandées, des rapports de pharmacovigilance ont fait état des réactions suivantes au point d'injection : douleur, érythème, œdème, changements pigmentaires, thrombose veineuse, phlébite, thrombophlébite, cellulite, nécrose et escarre (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

TABLEAU 3 : SOMMAIRE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC L'AMIODARONE
Médicaments dont les effets peuvent être potentialisés par l'amiodarone

Médicament concomitant	Interaction
-------------------------------	--------------------

TABLEAU 3 : SOMMAIRE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC L'AMIODARONE
Médicaments dont les effets peuvent être potentialisés par l'amiodarone

Médicament concomitant	Interaction
Warfarine	Augmentation du temps de prothrombine.
Digoxine	L'amiodarone orale augmente les taux sériques de digoxine de 70 % en un jour. Ils peuvent atteindre des valeurs toxiques et produire des effets cliniques de toxicité.
Digitale	Avec l'amiodarone orale, il faut revoir la nécessité du traitement digitalique et, soit le cesser, soit en diminuer la dose d'environ 50 %. Si l'on poursuit l'administration de la digitale, il faut surveiller de près les taux sériques et rechercher des manifestations cliniques de toxicité. Ces précautions devraient probablement s'appliquer aussi à la digitoxine.
Dabigatran	La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'amiodarone et de dabigatran, en raison du risque d'hémorragie. Il peut être nécessaire de régler la posologie du dabigatran conformément aux indications de la monographie.
Quinidine	L'amiodarone augmente les taux sériques de quinidine de 33 % en deux jours. La dose de quinidine doit être réduite du tiers (1/3) quand on lui ajoute l'amiodarone.
Procaïnamide :	L'amiodarone augmente les taux plasmatiques de procaïnamide et de n-acétyl-procaïnamide de 55 % et de 33 %, respectivement, s'ils sont pris ensemble pendant moins de 7 jours. La dose de procaïnamide doit être réduite du tiers (1/3) quand on lui ajoute l'amiodarone.
Flécaïnide	Des rapports ont indiqué une augmentation des taux plasmatiques de flécaïnide en présence d'amiodarone orale. On doit donc adapter la posologie de la flécaïnide lorsque ces médicaments sont administrés ensemble.
Lidocaïne	Voie orale : une bradycardie sinusale a été observée chez un patient recevant de l'amiodarone par voie orale et auquel on avait administré de la lidocaïne en anesthésie locale. Voie intraveineuse : une convulsion associée à l'augmentation des concentrations de lidocaïne a été observée chez un patient.
Phénytoïne	Augmentation des taux sériques de phénytoïne.
Disopyramide	Augmentation de l'allongement de l'intervalle QT, ce qui pourrait causer une arythmie.
Fentanyl	Une hypotension, une bradycardie et une réduction du débit cardiaque sont possibles.
Cyclosporine	Administrée en combinaison avec l'amiodarone orale, elle augmente de façon persistante les taux plasmatiques de cyclosporine, ce qui provoque une élévation de la créatinine malgré une diminution de la dose de cyclosporine.
Fluoroquinolones macrolides, azoles	Ces agents sont reconnus pour allonger l'intervalle QTc. Des rapports ont fait état d'un allongement de l'intervalle QTc, avec ou sans torsades de pointe, lors de l'administration concomitante d'amiodarone et de fluoroquinolones, de macrolides ou d'azoles.

TABLEAU 4 : SOMMAIRE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC L'AMIODARONE
Médicaments pouvant entraver l'action de l'amiodarone

Médicament concomitant	Interaction
Cholestyramine	Elle augmente la recirculation entérohépatique de l'amiodarone et peut en réduire les taux sériques et la $t_{1/2}$.
Cimétidine	Elle augmente les taux sériques d'amiodarone.
Phénytoïne	Elle abaisse les taux sériques d'amiodarone.

Anesthésiques par inhalation

Une surveillance périopératoire étroite est recommandée chez les patients sous amiodarone qui subissent une anesthésie générale, car ils risquent d'être plus sensibles aux effets qu'exercent les anesthésiques halogénés sur la conduction et à leurs effets dépresseurs myocardiques.

Bêta-bloquants

L'amiodarone commande la prudence chez les patients recevant des bêta-bloquants (comme le propranolol, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4) car elle risque d'exacerber une bradycardie, un arrêt sinusal et un bloc A-V. Au besoin, on peut continuer l'administration d'amiodarone après la pose d'un stimulateur cardiaque dans les cas d'arrêt sinusal ou de bradycardie sévère.

Inhibiteurs calciques

L'amiodarone commande la prudence chez les patients recevant des inhibiteurs calciques (comme le vérapamil, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, et le diltiazem, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4) car elle risque d'exacerber une bradycardie, un arrêt sinusal et un bloc A-V. Au besoin, on peut continuer l'administration d'amiodarone après la pose d'un stimulateur cardiaque dans les cas d'arrêt sinusal ou de bradycardie sévère.

Anticoagulants

Une potentialisation des anticoagulants coumariniques (comme la warfarine, substrat de l'isoenzyme de CYP2C9 et de l'isoenzyme CYP3A4) est presque toujours observée chez les patients sous amiodarone et peut entraîner une hémorragie grave ou mortelle. Étant donné que l'administration concomitante de warfarine et d'amiodarone augmente le temps de prothrombine de 100 % en 3 ou 4 jours, la dose de warfarine doit être réduite du tiers ou de la moitié, et le temps de prothrombine doit être surveillé de près.

Le clopidogrel, un promédicament thiéno-pyridinique inactif, est biotransformé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 en un métabolite actif. Un risque d'interaction entre le clopidogrel et l'amiodarone pouvant provoquer des troubles d'inhibition plaquettaire a été signalé.

Antidépresseurs

Le trazodone, un antidépresseur, est surtout biotransformé par l'isoenzyme CYP3A4. Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont été signalés lors de l'administration simultanée de trazodone et d'amiodarone.

Médicaments influant sur la conduction cardiaque

Des interactions hémodynamiques et électrophysiologiques ont aussi été observées après l'administration concomitante de propranolol, de diltiazem ou de vérapamil.

Médicaments prolongeant l'intervalle QT

La décision d'administrer l'amiodarone avec des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QT doit reposer sur une évaluation approfondie des risques et des avantages possibles pour le patient, puisqu'une telle association peut accroître le risque de torsades de pointes et qu'il est nécessaire de surveiller l'état du patient en vue de détecter un allongement de l'intervalle QT.

Antiarythmiques

En général, l'association de l'amiodarone et d'un autre antiarythmique doit être réservée aux patients atteints d'arythmies ventriculaires qui menacent leur vie et qui ne répondent pas complètement à l'amiodarone ou à un autre agent seul. Durant le passage à l'amiodarone, les doses des agents administrés antérieurement doivent être réduites de 30 % à 50 % plusieurs jours après l'ajout de l'amiodarone, au moment où la suppression des arythmies devrait commencer.

La nécessité de poursuivre l'autre médication antiarythmique doit être réévaluée une fois les effets de l'amiodarone établis, et son arrêt doit généralement être essayé. Si cette médication est maintenue, il faut suivre le patient de très près et rechercher des effets indésirables, notamment des troubles de la conduction et une exacerbation des tachyarythmies. Chez les patients traités par l'amiodarone qui nécessitent un autre antiarythmique, la dose initiale de l'agent additionnel doit être à peu près la moitié de la dose usuelle recommandée.

Interactions avec le système du cytochrome P450

L'amiodarone est transformée en déséthylamiodarone par le cytochrome P450 par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C8. L'isoenzyme CYP3A4 est présente dans le foie et les intestins (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). On sait que l'amiodarone est un substrat et un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 et un substrat de la glycoprotéine P. Elle est donc susceptible d'interagir avec des médicaments ou des substances qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 et des substrats de la glycoprotéine P. Même si peu d'interactions médicamenteuses *in vivo* avec l'amiodarone ont été rapportées, surtout avec la forme *orale*, il faut prévoir la possibilité d'autres interactions. Cela est particulièrement important pour les médicaments associés à de graves effets toxiques, comme d'autres antiarythmiques. Si de tels médicaments sont nécessaires, leur dose doit être réévaluée et, s'il y a lieu, leur concentration plasmatique doit être mesurée. La demi-vie de l'amiodarone étant longue et variable, le risque d'une interaction n'existe pas seulement durant le traitement concomitant, mais également après l'arrêt de l'amiodarone.

Exemples de médicaments dont les concentrations sériques sont susceptibles d'être intensifiées par l'amiodarone

L'amiodarone inhibe la P-glycoprotéine et certaines enzymes du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6). Cette inhibition peut donner lieu à des taux plasmatiques anormalement élevés d'autres médicaments biotransformés par ces enzymes ou de substrats de la P-glycoprotéine et occasionner des effets toxiques. Comme l'amiodarone possède une longue demi-vie, de telles interactions peuvent survenir plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Voici des exemples de ce genre d'interactions qui ont été signalés.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Des rapports ont fait état de myopathie et de rhabdomyolyse lors d'un traitement concomitant par l'amiodarone et des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase qui sont des substrats de l'isoenzyme CYP3A4, y compris la simvastatine et l'atorvastatine.

Immunosuppresseurs

Des rapports ont fait état que l'amiodarone orale administrée en association avec la cyclosporine (substrat de l'isoenzyme CYP3A4) augmente de façon persistante les taux plasmatiques de cyclosporine, ce qui provoque une élévation de la créatinine malgré une diminution de la dose de cyclosporine. En général, l'association de l'amiodarone et d'un autre antiarythmique doit être réservée aux patients atteints d'arythmies ventriculaires qui menacent leur vie et qui ne répondent pas complètement à l'amiodarone ou à un autre agent seul. Durant le passage à l'amiodarone, les doses des agents administrés antérieurement doivent être réduites de 30 % à 50 % plusieurs jours après l'ajout de l'amiodarone, au moment où la suppression des arythmies devrait commencer. La nécessité de poursuivre l'autre médication antiarythmique doit être réévaluée une fois les effets de l'amiodarone établis, et son arrêt doit généralement être essayé. Si cette médication est

maintenue, il faut suivre le patient de très près et rechercher des effets indésirables, notamment des troubles de la conduction et une exacerbation des tachyarythmies. Chez les patients traités par l'amiodarone qui nécessitent un autre antiarythmique, la dose initiale de l'agent additionnel doit être à peu près la moitié de la dose usuelle recommandée.

Antihypertenseurs

L'amiodarone commande la prudence chez les patients recevant un bêta-bloquant (par ex. propranolol, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4) ou des inhibiteurs calciques (comme le vérapamil, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, et le diltiazem, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4) car elle risque d'exacerber une bradycardie, un arrêt sinusal et un bloc A-V. Au besoin, on peut continuer l'administration d'amiodarone après la pose d'un stimulateur cardiaque dans les cas d'arrêt sinusal ou de bradycardie sévère.

Anticoagulants

Une potentialisation des anticoagulants coumariniques (comme la warfarine, substrat de l'isoenzyme de CYP2C9 et de l'isoenzyme CYP3A4) est presque toujours observée chez les patients sous amiodarone et peut entraîner une hémorragie grave ou mortelle. Étant donné que l'administration concomitante de warfarine et d'amiodarone augmente le temps de prothrombine de 100 % en 3 ou 4 jours, la dose de warfarine doit être réduite du tiers ou de la moitié, et le temps de prothrombine doit être surveillé de près.

Comme l'amiodarone est un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 et de l'isoenzyme CYP2C8, les médicaments et substances qui inhibent ces isoenzymes peuvent ralentir le métabolisme de l'amiodarone et en augmenter les concentrations sériques, d'où la possibilité d'effets toxiques. Voici des exemples d'interactions qui ont été rapportés.

Inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase inhibent l'isoenzyme CYP3A4 à divers degrés. Il a été rapporté que l'inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 par l'indinavir avait fait augmenter les concentrations sériques d'amiodarone. Il convient d'envisager la recherche d'effets toxiques et le dosage sériel de la concentration sérique d'amiodarone durant un traitement concomitant avec un inhibiteur de la protéase.

Antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine

La loratadine, un antihistaminique non sédatif, est un substrat métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4. Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont été signalés lors de l'administration simultanée de loratadine et d'amiodarone.

Antiviraux

L'administration concomitante de l'amiodarone avec le sofosbuvir en monothérapie ou en association avec un autre antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C (comme le daclatasvir, le siméprévir ou le lédipasvir) n'est pas recommandée en raison du risque de bradycardie symptomatique grave. Le mécanisme à l'origine de ce ralentissement de la fréquence cardiaque n'est pas connu. Si l'administration concomitante avec ces agents ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque.

Autres médicaments

Le dextrométhorphan est un substrat de l'isoenzyme CYP2D6 et de l'isoenzyme CYP3A4. L'amiodarone inhibe l'isoenzyme CYP2D6.

Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) : l'amiodarone est un inhibiteur de la P-gp. On peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'amiodarone et de substrats de la P-gp entraîne une hausse de l'exposition à ces derniers.

Il y a des médicaments et des substances qui accélèrent la biotransformation de l'amiodarone en stimulant la synthèse de l'isoenzyme CYP3A4 (induction enzymatique). Cela peut donner lieu à de faibles taux sériques d'amiodarone et à une réduction possible de son efficacité. Voici des exemples de ce genre d'interactions qui ont été signalés :

Antibiotiques

La rifampine est un puissant inducteur de l'isoenzyme CYP3A4. On a démontré que l'administration simultanée de rifampine et d'amiodarone orale diminue les concentrations sériques d'amiodarone et de déséthylamiodarone.

Outre les interactions indiquées ci-dessus, l'administration continue (> 2 semaines) de l'amiodarone **orale** entrave le métabolisme de la phénytoïne, du dextrométhorphan et du méthotrexate.

Agents pouvant induire une hypokaliémie

L'emploi de laxatifs stimulants pouvant causer une hypokaliémie et donc accroître le risque de torsades de pointes n'est pas recommandé durant un traitement par l'amiodarone. Il faut choisir d'autres types de laxatifs.

Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse inhibe la biotransformation, médiée par l'isoenzyme CYP3A4, de l'amiodarone **orale** dans la muqueuse intestinale, ce qui provoque une élévation substantielle des taux plasmatiques d'amiodarone (C_{max} et l'ASC étant augmentées respectivement de 84 % et de 50 %). Il ne faut donc pas consommer de jus de pamplemousse pendant un traitement par l'amiodarone **orale**. Cette information doit être prise en considération quand on passe de la forme intraveineuse à la forme **orale** d'amiodarone.

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4. Comme l'amiodarone est un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, il est possible que la prise de millepertuis par un patient sous amiodarone fasse diminuer les taux d'amiodarone.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Amiodarone orale (chlorhydrate d'amiodarone)

Considérations générales :

EN RAISON DES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES UNIQUES DE SANDOZ AMIODARONE (CHLORHYDRATE D'AMIODARONE), DE SON SCHÉMA POSOLOGIQUE DIFFICILE ET DE LA GRAVITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES LORS D'UNE SURVEILLANCE INADÉQUATE DU PATIENT, LE TRAITEMENT PAR CE PRODUIT DOIT ÊTRE INSTITUÉ À L'HÔPITAL ET SUIVI DANS UN MILIEU QUI PERMETTE D'EXERCER UNE SURVEILLANCE CARDIAQUE ADÉQUATE, JUSQU'À CE QUE L'ARYTHMIE AIT ÉTÉ MAÎTRISÉE. LES SUJETS TRAITÉS PAR SANDOZ AMIODARONE DOIVENT ÊTRE SUIVIS PAR UN CARDIOLOGUE OU PAR UN MÉDECIN AYANT UNE EXPÉRIENCE ÉQUIVALENTE EN CARDIOLOGIE, QUI DOIT EN OUTRE ÊTRE FAMILIER AVEC LE TRAITEMENT DES ARYTHMIES MENAÇANT LE PRONOSTIC VITAL, BIEN CONNAÎTRE LES RISQUES ET LES AVANTAGES DU TRAITEMENT PAR SANDOZ AMIODARONE ET AVOIR ACCÈS AUX APPAREILS DE LABORATOIRE PERMETTANT LA SURVEILLANCE ADÉQUATE DE L'EFFICACITÉ ET DES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT. LA POSOLOGIE DOIT ÊTRE INDIVIDUALISÉE ET ÉTABLIE EN FONCTION DE TOUT TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE CONCOMITANT.

Le schéma posologique de Sandoz Amiodarone (chlorhydrate d'amiodarone) demeure quelque peu controversé, probablement en partie à cause de la faible absorption du produit, de sa demi-vie d'élimination particulièrement longue et de son volume de distribution considérable. De vastes réserves tissulaires de chlorhydrate d'amiodarone doivent être constituées avant que les effets de l'administration **orale** sur le cœur ne se manifestent. La grande variabilité interindividuelle de même que les différences quant à la posologie et aux méthodes d'évaluation ont compliqué la détermination du moment précis où apparaît l'effet antiarythmique initial et maximal chez un sujet particulier. Pour qu'un effet antiarythmique se manifeste sans devoir attendre plusieurs mois, il faut administrer des doses de charge. Un schéma posologique optimal et uniforme n'a pas été établi pour Sandoz Amiodarone. Étant donné que les aliments influent sur l'absorption de Sandoz Amiodarone, l'heure de la prise du médicament doit rester la même par rapport à l'heure des repas (voir Pharmacocinétique sous Mode d'action et pharmacologie clinique). L'effet antiarythmique de l'amiodarone après administration orale peut être noté dès le 3^e jour (72 heures) mais le plus souvent après 1 à 3 semaines.

L'amiodarone étant éliminée lentement, ses effets antiarythmiques peuvent persister pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'arrêt du traitement, mais la récurrence de l'arythmie est variable et imprévisible. En général, lorsque le médicament est de nouveau administré après récurrence de l'arythmie, celle-ci est maîtrisée plus rapidement qu'auparavant, probablement parce que les réserves tissulaires ne sont pas complètement épuisées au moment de la récurrence.

L'association de Sandoz Amiodarone à un autre traitement antiarythmique doit être réservée aux sujets souffrant d'arythmie potentiellement mortelle, qui ne répondent pas favorablement à des posologies adéquates d'un seul agent. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses)

Posologie recommandée et modification posologique

Posologie chez l'adulte :

Arythmies ventriculaires

Dose de charge : Des doses de charge de 800 à 1600 mg/jour sont requises pendant 1 à 3 semaines (parfois plus longtemps) jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique. (Il est conseillé d'administrer Sandoz Amiodarone en prises fractionnées, aux repas, pour atteindre des posologies quotidiennes totales de 1000 mg ou plus, en cas d'intolérance gastro-intestinale). Lorsque les réactions indésirables deviennent excessives, il faut réduire la posologie.

Puisque le jus de pamplemousse inhibe la biotransformation de l'amiodarone orale facilitée par l'isoenzyme CYP3A4 dans la muqueuse intestinale, ce qui entraîne des augmentations importantes des taux plasmatiques d'amiodarone, il ne faut donc pas boire de jus de pamplemousse pendant un traitement par l'amiodarone orale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Dose d'entretien : Lorsque l'arythmie a été convenablement maîtrisée ou si des effets indésirables deviennent prononcés, la posologie de Sandoz Amiodarone doit être réduite jusqu'à 600 à 800 mg/jour pendant un mois, puis à la posologie d'entretien, laquelle est habituellement de 200 à 400 mg/jour (parfois de 600 mg/jour). Sandoz Amiodarone peut être administré en une seule dose quotidienne ou, en cas d'intolérance gastro-intestinale sévère, à raison de deux prises par jour. Chez tout sujet, la posologie d'entretien en traitement prolongé doit être déterminée en fonction de l'effet antiarythmique évalué d'après les symptômes, les enregistrements Holter ou la stimulation électrique programmée, voire les deux à la fois, et la tolérance du sujet. Les dosages plasmatiques peuvent être utiles pour l'évaluation de l'absence de réponse thérapeutique ou d'une toxicité sévère inattendue.

Pour prévenir l'apparition d'effets indésirables, on doit utiliser la dose efficace la plus faible. Dans tous les cas, le médecin doit se laisser guider par la gravité de l'arythmie du patient et sa réponse au traitement. Lorsqu'il est nécessaire d'ajuster la posologie, le sujet doit faire l'objet d'une surveillance assidue et prolongée, à cause de la demi-vie longue et variable de l'amiodarone et la difficulté de prédire le temps requis pour atteindre un nouvel état d'équilibre. Les posologies suggérées sont les suivantes :

TABLEAU 5 : POSOLOGIE D'AMIODARONE ORALE POUR LA SUPPRESSION DES ARYTHMIES VENTRICULAIRES

Dose de charge (quotidienne)	Ajustement et dose d'entretien (Quotidienne)	
	1 mois	Posologie d'entretien habituelle
1 à 3 semaines		
800 à 1600 mg	600 à 800 mg	200 à 400 mg (parfois 600 mg)

Personnes âgées

En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Administration

Sandoz Amiodarone peut être administré en une seule dose quotidienne ou, en cas d'intolérance gastro-intestinale sévère, à raison de deux prises par jour.

Les aliments augmentent la vitesse et le degré d'absorption de l'amiodarone. Étant donné que les aliments influent sur l'absorption de Sandoz Amiodarone, l'heure de la prise du médicament doit rester la même par rapport à l'heure des repas.

Il est conseillé d'administrer Sandoz Amiodarone en prises fractionnées, aux repas, pour atteindre des posologies quotidiennes totales de 1000 mg ou plus, en cas d'intolérance gastro-intestinale. Lorsque les effets indésirables deviennent excessifs, il faut réduire la posologie.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On a signalé des cas de surdosage, parfois mortels. Le surdosage peut donner lieu à une bradycardie grave et à des troubles de conduction avec apparition d'un rythme idioventriculaire, particulièrement chez des patients âgés ou digitalisés.

Un rapport a été publié sur l'ingestion rapide d'une seule dose de 8 g d'amiodarone **orale** par une femme en bonne santé, âgée de 20 ans. Au premier examen, la patiente était consciente; les seules anomalies observées étaient une transpiration abondante et une légère tachycardie. Au cours de la 2^e et de la 3^e journée, une légère bradycardie a été constatée; par la suite, l'intervalle QT et le rythme cardiaque sont revenus à la normale. Aucune réaction clinique indésirable n'a été notée durant les 3 mois suivants.

La LD₅₀ lors de l'administration orale aiguë de chlorhydrate d'amiodarone chez la souris et le rat est supérieure à 3000 mg/kg.

Amiodarone intraveineuse

On a signalé des cas de surdosage, parfois mortels. Les effets d'un surdosage accidentel d'amiodarone IV comprennent l'hypotension, le choc cardiogénique, la bradycardie, le bloc A-V et l'hépatotoxicité. On traite l'hypotension et le choc cardiogénique en diminuant la vitesse de perfusion ou à l'aide d'un traitement habituel : vasopresseurs, agents à action inotrope positive et expansion volumique. La bradycardie et le bloc A-V peuvent nécessiter le recours temporaire à une stimulation électrique. Les concentrations d'enzymes hépatiques doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse. Ni l'amiodarone ni la DEA ne sont dialysables.

Traitement du surdosage

En cas de surdosage, il faut recourir au lavage gastrique ou provoquer des vomissements pour réduire l'absorption, en plus d'adopter des mesures de soutien. Il faut aussi surveiller le rythme cardiaque et la tension artérielle, et si une bradycardie cliniquement significative se manifeste, il faudra recourir à un agoniste bêta-adrénergique ou à une stimulation cardiaque temporaire. L'hypotension accompagnée d'irrigation tissulaire insuffisante doit être traitée à l'aide de

médicaments à action inotrope positive ou de vasopresseurs, ou les deux. Ni l'amiodarone ni son métabolite ne sont dialysables.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bien que l'amiodarone (chlorhydrate d'amiodarone) soit généralement considérée comme un antiarythmique de classe III, elle possède des caractéristiques électrophysiologiques propres aux quatre classes de Vaughan Williams. Comme les agents de classe I, l'amiodarone inhibe les canaux sodiques à des fréquences de dissociation rapides et, comme ceux de classe II, elle exerce une activité sympatholytique. L'un de ses principaux effets en administration prolongée est d'accroître la durée du potentiel d'action cardiaque, effet typique des agents de classe III. L'effet chronotrope négatif de l'amiodarone sur les tissus nodaux est similaire à celui des antiarythmiques de classe IV. Outre le blocage des canaux sodiques, l'amiodarone inhibe les canaux potassiques du myocarde, ce qui contribue à ralentir la conduction et à prolonger la période réfractaire (effet de classe III). L'activité sympatholytique et le blocage des canaux calciques et potassiques sont responsables des effets dromotropes négatifs sur le nœud sinusal, du ralentissement de la conduction et de la prolongation de la période réfractaire du nœud auriculoventriculaire (A-V).

En outre, l'activité vasodilatatrice de l'amiodarone peut alléger le travail cardiaque, réduisant ainsi la consommation d'oxygène du myocarde.

Le Tableau 6 ci-dessous compare les effets électrophysiologiques de l'amiodarone administrée par les voies orale et intraveineuse :

TABLEAU 6 – EFFETS DE L'AMIODARONE ORALE ET IV SUR LES PARAMÈTRES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

Formule	DCS	QRS	QTc	AH	HV	PRE OD	PRE VD	PRE NA-V
Forme orale	↑	↔	↑	↑	↔	↑	↑	↑
Intraveineuse	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↑

↔ Aucun changement

Abréviations : LCS = durée du cycle sinusal, QRS = une mesure du temps de conduction intraventriculaire; QTc = QT corrigé, une mesure de repolarisation; AH = His auriculaire, une mesure du temps de conduction intranodale;

HV = His ventriculaire, une mesure du temps de conduction infranodale; PRE = période réfractaire effective; OD = oreillette droite; VD = ventricule droit; NA-V = nœud auriculo-ventriculaire.

À l'administration de doses plus élevées (> 10 mg/kg) d'amiodarone IV, on a observé une prolongation de la période réfractaire effective du ventricule droit (PRE VD) et un allongement modeste de l'intervalle QRS. Ces différences entre les modes d'administration oral et intraveineux suggèrent que les premiers effets aigus de l'amiodarone IV sont peut-être prédominants sur le nœud A-V, se traduisant par un retard de la conduction intranodale et une période réfractaire nodale de durée accrue dû au blocage des canaux calciques (activité propre à la classe IV) et à l'activité β-adrénolytique (activité propre à la classe II).

Pharmacodynamique

On a signalé que l'amiodarone avait des effets inotropes négatifs et vasodilatateurs chez l'animal et chez l'homme. Aucun changement notable de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) moyenne n'a été observé chez les sujets présentant une FEVG diminuée, après qu'ils aient été soumis à un traitement de longue durée par l'amiodarone **orale** à des doses variant entre 200 à 600 mg/jour. L'hypotension est plutôt rare (1 %) au cours du traitement prolongé par l'amiodarone **orale**. Lors d'études cliniques chez des patients souffrant de fibrillation ventriculaire (FV) réfractaire ou d'une tachycardie ventriculaire (TV) avec instabilité hémodynamique, une hypotension liée au médicament est survenue chez 15,6 % des 1836 sujets traités par l'amiodarone IV. Aucune corrélation n'a été observée entre les valeurs initiales de la fraction d'éjection et la survenue d'une hypotension cliniquement significative durant la perfusion de l'amiodarone IV.

Pharmacocinétique

Absorption : L'amiodarone **orale** a une absorption lente et variable, le pic sérique étant atteint dans les 3 à 12 heures suivant l'administration. L'absorption peut s'étendre sur une période allant jusqu'à 15 heures après ingestion **orale**. Les variations interindividuelles sont considérables : la biodisponibilité **orale** moyenne est d'environ 50 % (gamme de 33 % à 65 %). Le métabolisme de premier passage dans la paroi intestinale et dans le foie semble être un facteur important de la biodisponibilité générale de la substance. La demi-vie terminale moyenne après l'administration à l'état d'équilibre est d'environ 53 jours et, dans une étude (n = 8), elle a varié de 26 à 107 jours. Étant donné qu'une durée d'au moins 3 à 4 demi-vies est nécessaire pour obtenir des concentrations proches de l'état d'équilibre, il faut administrer des doses de charge dès le début du traitement par l'amiodarone orale. En l'absence d'une période de charge, il faudrait entre 130 et 535 jours (265 jours en moyenne) avant que les concentrations plasmatiques n'atteignent l'état d'équilibre avec l'administration de doses orales constantes. Quant au métabolite, sa demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est d'environ 61 jours. Ces données reflètent probablement une phase initiale d'élimination du médicament des tissus bien irrigués (phase dont la demi-vie est de 2,5 à 10 jours de la demi-vie), suivie d'une seconde phase d'élimination extrêmement lente à partir des tissus peu irrigués, comme les tissus adipeux.

Les aliments augmentent la vitesse et le degré d'absorption de l'amiodarone. Leurs effets sur la biodisponibilité de l'amiodarone ont été étudiés chez trente sujets sains qui ont reçu une seule dose de 600 mg immédiatement après un repas ainsi qu'après un jeûne d'une nuit. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et le pic plasmatique (C_{max}) de l'amiodarone peuvent être multipliés respectivement par 2,4 et 3,8 en présence d'aliments. Les aliments augmentent aussi la vitesse d'absorption, réduisant le délai du pic plasmatique (T_{max}) de 37 %.

Distribution : L'amiodarone présente un volume de distribution apparent très élevé (environ 5000 L) et une accumulation tissulaire importante, surtout dans les tissus adipeux et dans les organes très irrigués comme le foie, les poumons, la rate, le cœur et les reins. Un important métabolite de l'amiodarone, la déséthylamiodarone, a été identifié, mais son activité pharmacologique n'est pas encore élucidée chez l'homme. Durant le traitement prolongé, le rapport plasmatique métabolite/substance mère est d'environ 1.

L'amiodarone connaît un sort complexe après son administration intraveineuse. Les pics sériques atteints chez des sujets en bonne santé après perfusion d'une dose unique de 5 mg/kg pendant 15 minutes varient entre 5 à 41 mg/L. Les pics atteints après une perfusion supplémentaire de 150 mg chez des patients présentant une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire avec instabilité hémodynamique varient entre 7 et 26 mg/L. En raison de l'élimination rapide de la substance, on observe une baisse des concentrations sériques, celles-ci atteignant 10 % des pics dans les 30 à 45 minutes qui suivent la fin de la perfusion. Lors d'études cliniques, après des perfusions continues durant 48 heures (125, 500 ou 1000 mg/jour) et des perfusions d'appoint de (150 mg) (pour les arythmies récurrentes), on a observé des concentrations sériques d'amiodarone variant en moyenne entre 0,7 et 1,4 mg/L (n = 260).

Métabolisme : Le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire sont les principales voies d'élimination de l'amiodarone. La déséthylamiodarone (DEA) est le principal métabolite actif de l'amiodarone. À la dose d'entretien quotidienne habituelle de 400 mg, d'amiodarone, les rapports moyens des taux à l'état d'équilibre DEA/amiodarone variaient entre 0,61 à 0,93. Chez les patients recevant des doses de charge élevées d'amiodarone orale, les rapports DEA/amiodarone après 24 heures étaient de 0,083 à 0,19. Avec des doses de charge intraveineuses élevées, ce même rapport était de 0,041 après 24 heures. Bien que l'on ne dispose pas actuellement de données sur l'activité de la DEA chez l'homme, des études chez l'animal ont démontré qu'elle possède des propriétés électrophysiologiques et antiarythmiques notables. On pense que l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 est la principale enzyme responsable du processus de N-déséthylation en DEA. La biodisponibilité variable de l'amiodarone peut s'expliquer par la grande variabilité interindividuelle de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4. Très lipophile et ayant un très large volume apparent de distribution, la DEA atteint, à l'état d'équilibre, des concentrations tissulaires plus élevées que celles de l'amiodarone, sauf dans le tissu adipeux. Les concentrations de DEA dans le myocarde sont d'environ 3 à 4,5 fois plus élevées que celles de l'amiodarone durant le traitement de longue durée par l'amiodarone **orale**. Cependant, après l'administration brève par voie orale ou intraveineuse, les concentrations sériques et myocardiques moyennes de DEA sont plutôt faibles comparativement à celles de l'amiodarone.

Excrétion : Le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire sont les principales voies d'élimination de l'amiodarone. L'excrétion urinaire de l'amiodarone ou de la DEA est négligeable. Ni l'amiodarone ni la DEA ne sont dialysables. L'une et l'autre substances traversent le placenta et se retrouvent dans le lait maternel.

Le Tableau 7 résume les intervalles moyens des paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone qui ont été signalés dans le cadre d'études à doses uniques intraveineuses (5 mg/kg durant 15 min.) et *orale* (400 ou 600 mg) chez des sujets en bonne santé et lors d'études *in vitro* (liaison protéique). Le profil pharmacocinétique des hommes était similaire à celui des femmes.

TABLEAU 7 – PROFIL PHARMACOCINÉTIQUE DE L'AMIODARONE

Substance	Clairance (ml/h/kg)	V _C (l/kg)	V _{SS} (l/kg)	t _{1/2} (jours)	Liaison protéique	F _{oral} (%)
Amiodarone	90 à 158	0,2	40 à 84	20 à 47	> 0,96	33 à 65
Déséthylamiodarone	197 à 290	—	68 à 168	≥ AMI t _{1/2}	—	—

Remarques : V_C et V_{SS} désignent les volumes de distribution centraux et à l'état d'équilibre observés lors des études IV; F_{orale} dénote la biodisponibilité générale de l'amiodarone par voie orale. « — » désigne l'absence de données
AMI = amiodarone. $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination en phase terminale. La clairance et le volume de déséthylamiodarone impliquent un facteur de biotransformation inconnu.

Aucun lien bien défini n'a été établi entre la concentration sérique du médicament et la réponse thérapeutique au traitement de longue durée par voie orale. Cependant, des concentrations d'amiodarone à l'état d'équilibre de 1 à 2,5 mg/L se sont avérées efficaces, avec des effets toxiques minimes, lors du traitement prolongé par l'amiodarone **orale**.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de l'amiodarone chez l'enfant n'ayant pas été établies, son emploi chez ce dernier n'est pas recommandé.

Gériatrie : Les essais cliniques menés avec les comprimés d'amiodarone n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes.

L'expérience clinique ne fait pas état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Sexe : Il n'existe aucune donnée sur l'ajustement des doses de la forme orale. D'après les résultats d'un essai clinique portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'y a pas lieu de modifier la posologie en fonction du sexe. Les recommandations sur l'ajustement posologique en fonction du sexe concernent les données relatives à l'administration intraveineuse; elles ne s'appliquent pas nécessairement à la forme orale.

Insuffisance hépatique : Il n'existe aucune donnée sur l'ajustement des doses de la forme orale. D'après les résultats d'un essai clinique portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'y a pas lieu de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, mais une surveillance rigoureuse de leur état de santé s'impose. Les recommandations sur l'ajustement des doses chez ces patients concernent les données relatives à l'administration intraveineuse; elles ne s'appliquent pas nécessairement à la forme orale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique, biliaire et pancréatique).

Insuffisance rénale : Il n'existe aucune donnée sur l'ajustement des doses de la forme orale. D'après les résultats d'un essai clinique portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'y a pas lieu de modifier la posologie chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale terminale ou chez les patients dialysés. Les recommandations sur l'ajustement des doses chez ces patients concernent les données relatives à l'administration intraveineuse; elles ne s'appliquent pas nécessairement à la forme orale.

Polymorphisme génétique : Il n'existe aucune donnée sur l'ajustement des doses.

Race : Il n'existe aucune donnée sur l'ajustement des doses.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de Sandoz Amiodarone doivent être conservés à une température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme orale

Chaque comprimé de Sandoz Amiodarone à 200 mg est rose, rond, biconvexe et comporte une rainure simple sur un côté et l'inscription « R-200 » sur l'autre, et contient 200 mg de chlorhydrate d'amiodarone. Il se présente en bouteilles de PEHD de 100 comprimés

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate d'amiodarone (200 mg)

Ingrédients non médicamenteux : amidon de maïs, érythrosine, lactose, polyvidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

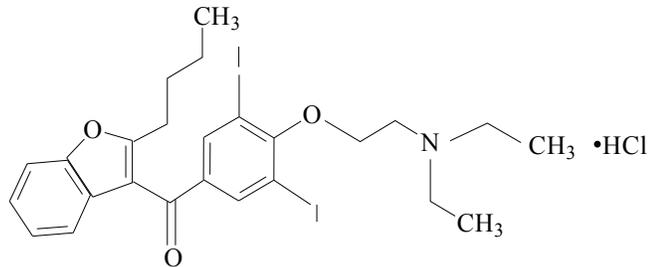
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'amiodarone

Nom chimique : (2-butyl-3-benzofuranyl)[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]-3,5-diodophényl] chlorhydrate de méthanone

Formule structurelle :



Masse moléculaire : 681,78 g/mol

Aspect physique : poudre cristalline de couleur blanche à jaunâtre

Solubilité :	eau	0,25 mg/mL à 25 °C
	éthanol (96 %)	30 mg/mL à 25 °C
	éthanol (100 %)	13 mg/mL à 25 °C
	hexane	0,0015 mg/mL à 25 °C
	chlorure de méthylène	294 mg/mL à 25 °C
	méthanol	114 mg/mL à 25 °C

valeurs de pKa et pH : pKa de 6,64 à 25 °C, une solution aqueuse de 5 % a un pH de 3,2 à 3,8

Point de fusion : 156 à 163 °C

Coefficient de distribution : environ 82 (N-octanol/pH 7,4 tampon de phosphate)

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une bioétude menée chez des volontaires en santé nourris et à l'aide de comprimés de 200 mg de Sandoz Amiodarone *par rapport* au médicament de référence canadien a montré que les produits sont bioéquivalents (voir le tableau ci-après).

Amiodarone Comprimés (1 x 200 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (Coefficient de variation [CV] %)				
Paramètre	Test[§]	Référence*	Ratio en % de moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (ng.h/mL)	5 917,94 6 135,44 (27,7)	6 365,43 6 599,43 (28,5)	93	89 à 98
ASC (ng.h/mL)	6 580,76 6 894,12 (26,6)	7 080,67 7 342,66 (28,4)	93	88 à 98
C _{max} (ng/mL)	327,10 355,24 (44,0)	376,47 394,07 (30,7)	87	80 à 95
T _{max} [†] (h)	4,65 (42,2)	3,81 (45,2)	--	--
T _{1/2el} [†] (h)	22,43 (29,9)	22,82 (27,1)	--	--

[†] Pour la T_{max} et la T_{1/2el}, seule la moyenne arithmétique est présentée.

* Cordarone (chlorydrate d'amiodarone) en comprimé de 200 mg (Pfizer Canada Inc anciennement Wyeth-Ayerst) acheté au Canada.

[§] Sandoz Amiodarone (chlorydrate d'amiodarone) en comprimés de 200 mg (fabriqué pour Sandoz Canada Inc.)

Une autre étude a été entreprise chez des volontaires en santé à jeun à l'aide de doses multiples de comprimés de 200 mg de Sandoz Amiodarone *par rapport* au médicament de référence canadien et elle a également montré que les produits étaient bioéquivalents (voir le tableau ci-après).

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée

Amiodarone Comprimés (1 x 200 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (Coefficient de variation [CV] %)				
Paramètre	Test[§]	Référence*	Ratio en % de moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (ng.h/mL)	2 969,71 3 103,19 (29,6)	3 202,71 3 333,39 (29,6)	93	84 à 102
ASC (ng.h/mL)	3 403,34 3 576,74 (32,5)	3 602,38 3 762,16 (31,0)	94	85 à 105
C _{max} (ng/mL)	129,54 137,02 (33,0)	141,74 150,37 (35,0)	91	80 à 104
T _{max} (h)	7,08 (27,4)	7,15 (34,7)	--	--
T _{1/2el} (h)	24,33 (35,4)	23,6 (28,2)	--	--

Pour la T_{max} et la T_{1/2el}, seule la moyenne arithmétique est présentée.

* Cordarone (chlorydrate d'amiodarone) en comprimé de 200 mg (Pfizer Canada Inc anciennement Wyeth-Ayerst) acheté au Canada.

§ Sandoz Amiodarone (chlorydrate d'amiodarone) en comprimés de 200 mg (fabriqué pour Sandoz Canada Inc.)

Amiodarone intraveineuse

TABLEAU 8 – RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES

Médicament/ Voie d'administration	Type d'étude	Posologie	Patients/Indication	Résultats
amiodarone IV	Contrôlé contre placebo	Environ 1500 mg/jour d'amiodarone IV administrée par schémas perfusionnels à 2 ou 3 paliers.	Patients souffrant d'arythmies supraventriculaires et d'arythmies ventriculaires à 2 ou 3 battements consécutifs.	Activité antiarythmique à début rapide. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, le traitement par l'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de TV.
amiodarone IV	Étude pharmacocinétique/ pharmacodynamique pour évaluer l'administration rapide de doses de charge IV	Environ 1500 mg/jour d'amiodarone IV administrée par schémas perfusionnels à 2 ou 3 paliers.	Patients présentant une TV/FV récurrente et réfractaire.	Activité antiarythmique à début rapide. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, le traitement par l'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de TV.
amiodarone IV	Deux études dose-réponse randomisées avec groupes parallèles.	Environ 125, 500 (dans un essai seulement) ou 1000 mg au cours des premières 24 heures. Le schéma posologique comportait une perfusion initiale rapide de la dose de charge, suivie d'une deuxième plus lente, pendant 6 heures, puis une perfusion d'une dose d'entretien pendant 18 heures; la perfusion de la dose d'entretien a été maintenue jusqu'à 48 heures.	Efficacité en phase aiguë pour supprimer la FV récurrente ou la TV avec instabilité hémodynamique, chez des patients ayant connu au moins deux épisodes de FV ou de TV avec instabilité hémodynamique au cours des 24 heures précédentes.	Principal paramètre défini prospectivement pour déterminer l'efficacité : fréquence des épisodes de TV/FV/heure. La fréquence médiane était de 0,02 épisode/heure chez les patients recevant la dose élevée et de 0,07 épisode/heure chez ceux traités par la dose faible, soit environ 0,5 versus 1,7 épisode/jour ($p = 0,07$, test bilatéral). Les perfusions complémentaires ont été significativement moins nombreuses chez les sujets du

Médicament/ Voie d'administration	Type d'étude	Posologie	Patients/Indication	Résultats
				groupe traité à dose élevée. Dans l'un des essais, le délai du premier épisode de TV/FV était sensiblement prolongé. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité.

Une étude contrôlée contre placebo effectuée sur l'amiodarone IV administrée à des patients souffrant d'arythmies supraventriculaires et d'arythmies ventriculaires à 2 ou 3 battements consécutifs ainsi qu'une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique visant à évaluer l'administration rapide de doses de charge intraveineuses chez des patients présentant une TV/FV récurrente et réfractaire ont mis en évidence une activité antiarythmique à début rapide bien avant que des taux sanguins significatifs de déséthylamiodarone (DEA) ne soient atteints; l'amiodarone était administrée par voie intraveineuse à raison d'environ 1500 mg/jour selon des schémas perfusionnels à 2 et 3 paliers. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, y compris une TV soutenue ou non soutenue, le traitement par l'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de tachycardie ventriculaire.

L'efficacité du traitement aigu par l'amiodarone IV dans la suppression de FV récurrente ou de TV avec instabilité hémodynamique est corroborée par deux études dose-réponse randomisées avec groupes parallèles portant chacune sur environ 300 sujets. Lors de ces études, les sujets ayant eu au moins deux épisodes de FV ou de TV avec instabilité hémodynamique au cours des 24 heures précédentes ont été répartis au hasard entre deux groupes recevant respectivement environ 125 ou 1000 mg, soit 8 fois plus, dans les premières 24 heures. Dans une étude, une dose moyenne d'environ 500 mg a été évaluée. Le schéma posologique comportait une perfusion initiale rapide de la dose de charge suivie d'une deuxième, plus lente, pendant 6 heures, et enfin la perfusion d'une dose d'entretien pendant 18 heures. La perfusion de la dose d'entretien a été maintenue jusqu'à 48 heures. Des perfusions d'appoint additionnelles de 150 mg ont été administrées plus fréquemment au groupe recevant la dose de 125 mg pour de nouveaux épisodes de TV/FV, réduisant ainsi considérablement l'écart de 8 fois prévu dans la dose totale, le portant respectivement à 1,8 et à 2,6 fois pour les deux études.

Le principal paramètre défini prospectivement pour déterminer l'efficacité était la fréquence des épisodes de TV/FV/heure. Dans les deux études, la fréquence médiane était de 0,02 et de 0,07 épisode/heure respectivement chez les patients recevant la dose élevée et la dose faible, soit environ 0,5 versus 1,7 épisode/jour ($p = 0,07$, à test bilatéral dans les deux études). Dans une étude, le délai du premier épisode de TV/FV était sensiblement prolongé (environ 10 heures et 14 heures chez les patients recevant respectivement la dose faible et la dose élevée). Dans les deux études, les perfusions complémentaires administrées aux patients du groupe recevant des doses élevées étaient significativement moins nombreuses. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité lors de ces études; à la fin du traitement à double insu ou après 48 heures, les patients pouvaient accéder librement à tout traitement (y compris par l'amiodarone IV) jugé nécessaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Lors de deux études distinctes employant des doses uniques de 2,5, 5 et 10 (n = 7/dose), et de 10 (n = 10) et 20 (n = 5) mg/kg, l'administration intraveineuse d'amiodarone à des chiens anesthésiés a provoqué une diminution de la contractilité du muscle cardiaque (maximale à 10 mg/kg), de la pression générale et de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche.

L'injection directe d'amiodarone (10 à 1000 mcg) dans l'artère interventriculaire antérieure gauche du ventricule de chien isolé, bien irrigué (n = 8), sous stimulation par électro-entraînement à la fréquence de 1,5 à 2,0 Hz, a réalisé des baisses proportionnelles à la dose de la dp/dt du ventricule gauche et l'apparition d'une baisse tensionnelle pouvant atteindre 50 %.

Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de doses uniques de 3, 5 ou 10 mg/kg a provoqué une augmentation du débit sanguin coronaire et une baisse de la résistance coronarienne, du travail du ventricule gauche, de la fréquence cardiaque, de la résistance vasculaire périphérique globale et de la consommation d'oxygène du myocarde d'une façon proportionnelle à la dose.

Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de doses uniques d'amiodarone de 10 mg/kg a provoqué une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque de 23 % après une baisse maximale obtenue par un traitement intraveineux au propranolol associé à l'atropine. Dans des conditions similaires, l'amiodarone a ralenti l'augmentation de la fréquence cardiaque provoquée par l'isoprénaline. L'emploi de doses uniques supplémentaires d'amiodarone intraveineuse en association au propranolol intraveineux, au glucagon intraveineux et à la réserpine par injection intrapéritonéale a amené les chercheurs à conclure que les actions antiadrénergiques observées avec l'amiodarone n'étaient pas dues au blocage compétitif des récepteurs bêta-adrénergiques.

Chez 19 chiens anesthésiés auxquels on a administré des doses uniques et rapides d'amiodarone intraveineuse, des sondes intracardiaques introduites par voie percutanée ont permis de mesurer les potentiels d'action monophasique (MAP) de l'oreillette et du ventricule droits, les potentiels du faisceau de His et la stimulation auriculo-ventriculaire. Dans ces conditions expérimentales, l'activité de l'amiodarone a atteint son maximum entre la cinquième et la dixième minute. La fréquence de décharge du nœud sinusal était diminuée de 36 %. Au niveau auriculaire, la durée du potentiel d'action monophasique a accusé une augmentation de 9 % et sa dv/dt, une légère baisse; la durée totale de la période réfractaire a augmenté de 22 %; la période réfractaire effective, de 27 %; la période réfractaire fonctionnelle, de 19 %; le rapport durée de la période effective/durée du potentiel d'action monophasique est devenu légèrement supérieur à l'unité; la facilitation de la conduction a disparu et la période de conduction lente s'est prolongée. Au niveau du nœud A-V, l'intervalle AH a augmenté de 44 % en rythme normal, tandis que la stimulation auriculaire à la fréquence de 200/ms a entraîné la conversion à un bloc A-V total dans plus de la moitié des cas. Il n'y a eu aucune altération du potentiel du faisceau de His ni de l'intervalle HV. Au niveau ventriculaire, la durée du potentiel d'action monophasique a augmenté de 25 %; la dv/dt a enregistré une légère baisse; la période réfractaire totale a augmenté de 8 % et la période réfractaire effective, de 14 %.

Chez le lapin, l'administration intrapéritonéale de doses quotidiennes de 20 mg/kg d'amiodarone pendant 6 semaines n'a eu aucun effet sur le potentiel de repos ni sur la valeur du potentiel d'action, et seulement un effet mineur sur la vitesse maximale de dépolarisation des fibres musculaires isolées des oreillettes ou des ventricules de lapin, comme le démontre le relevé des valeurs intracellulaires. La substance a provoqué une prolongation considérable du potentiel d'action dans les deux tissus.

L'emploi d'une technique à microélectrodes a révélé que l'effet de l'amiodarone ($1,5 \times 10^{-5}M$) sur l'activité du nœud sinusal au niveau des oreillettes droites isolées de lapin en contractions spontanées comporte une augmentation significative de la durée du potentiel d'action et une baisse du gradient de dépolarisation diastolique, ces effets conjugués conduisant à une réduction de la fréquence sinusale.

Lors d'expériences *in vitro* dans des conditions de potentiel imposé en employant la technique de la double partition de saccharose, à la fois dans les fibres auriculaires de grenouille et ventriculaires de furet, l'emploi d'une solution aqueuse d'amiodarone (2×10^{-4} à $2 \times 10^{-5}M$) a entraîné une réduction des courants sortants de potassium et une baisse de la réactivation des courants entrants.

Lors d'une expérience au cours de laquelle on a administré à des lapins vivants ($n = 5$) une dose quotidienne de thyroxine de 5 mcg (en supposant un besoin quotidien normal de thyroxine d'environ 7 mcg/jour pour ces animaux) par injection intrapéritonéale pendant trois semaines (en commençant à la semaine 4) avec une dose simultanée de 20 mg/kg d'amiodarone (pendant 6 semaines), ce régime a empêché la prolongation par l'amiodarone de la durée du potentiel d'action dans les lambeaux isolés d'oreillettes et de ventricules de lapin. Le traitement de lapins comparables ($n = 5$) à raison de 10 mg/kg/jour d'iode de potassium (équivalent à la teneur iodée de 20 mg/kg d'amiodarone) administré par voie intrapéritonéale pendant 6 semaines n'a eu aucun effet sur la durée du potentiel d'action cardiaque. Les chercheurs qui effectuaient ces expériences sur des tissus prélevés chez des lapins ont conclu que les effets produits par l'amiodarone sur les potentiels d'action cardiaque étaient similaires à ceux qui apparaissent après une thyroïdectomie.

L'amiodarone s'est avérée capable d'exercer une activité antiarythmique lors de l'expérimentation sur plusieurs modèles animaux. Administrée par voie intraveineuse en dose unique de 5 mg/kg, l'amiodarone a supprimé les extrasystoles ventriculaires plurifocales provoquées par l'injection intraveineuse d'épinéphrine chez un chien anesthésié : à des doses allant de 10 à 15 mg/kg, l'amiodarone intraveineuse a supprimé les systoles ventriculaires polymorphes provoquées par l'injection intraveineuse de chlorure de baryum chez des lapins ($n = 2$) et des chiens ($n = 2$) anesthésiés. Administrée par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg, l'amiodarone a supprimé les extrasystoles ventriculaires induites par ligature de l'artère coronaire interventriculaire antérieure chez un chien anesthésié.

À la dose intraveineuse de 10 à 20 mg/kg, l'amiodarone a supprimé la fibrillation auriculaire provoquée par l'acétylcholine chez des chiens anesthésiés ($n = 2$). À la dose intraveineuse de 10 mg/kg, l'amiodarone a supprimé la tachycardie ventriculaire provoquée par l'aconitine chez un chien anesthésié, ainsi que la tachycardie ventriculaire provoquée par la strophantine chez des chiens à qui l'on avait administré de la morphine ($n = 16$).

Dans le cœur isolé de rats ayant reçu en prétraitement des doses uniques intraveineuses (21 à 42 mcmmol/kg, soit 3,5 à 7,5 mg), l'amiodarone a empêché (de façon proportionnelle à la dose) la survenue de tachycardie ventriculaire aussi bien que de fibrillation ventriculaire durant une ischémie myocardique régionale et la reperfusion du muscle ischémié.

Chez le cobaye anesthésié (n = 10/groupe), l'amiodarone administrée par voie intraveineuse en doses uniques de 25 et de 50 mg/kg a offert une protection statistiquement significative contre la fibrillation et le flutter ventriculaires provoqués par l'ouabaïne; cependant, elle ne l'a pas protégé de façon significative contre l'arrêt cardiaque.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le chlorhydrate d'amiodarone a été évalué, dans le cadre d'études sur l'administration orale de courte durée chez la souris, le rat et le chien, et d'études sur l'administration intraveineuse de courte durée chez le rat et le chien. Les études sur les réactions toxiques à la suite de doses multiples ont été effectuées par administration orale chez la souris (20 mois), chez le rat (3 à 104 semaines), chez le chien (4 semaines à 9 mois) et chez le porc (3 ou 10 mois). L'amiodarone a été administrée par voie intraveineuse dans le cadre d'études sur les réactions toxiques à doses multiples chez le lapin (6 semaines), le chien (4 semaines) et le babouin (4 semaines).

TABLEAU 9 – AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg par jour)/Durée	Résultats
Souris/NMRI	Oral (gavage)	500 à 3000 / dose unique	La DL ₅₀ orale était supérieure à 3000 mg/kg. Pour des raisons techniques (grande viscosité des solutions à des concentrations plus élevées que 10 %), la dose la plus élevée qui pouvait être administrée était de 3000 mg/kg.
Rat/Wistar	Oral (gavage)	500, 750, 1000, 2000, 3000/dose unique	La DL ₅₀ orale était supérieure à 3000 mg/kg. Il n'y a pas eu de mortalité aux doses les plus élevées.
Chien*	Oral (dans les aliments)	0, 1000, 3000 ou 5000 dans la nourriture	La DL ₅₀ orale était supérieure à 5000 mg/kg. Il n'y a pas eu de mortalité. Tous les chiens ont vomis dans les 6 heures qui ont suivi l'ingestion. Un chien a manifesté des tremblements 24 heures après l'ingestion d'une dose de 5000 mg/kg du médicament. Ces tremblements ont duré pendant plus de 96 heures et étaient accompagnés de paralysie de l'arrière-train.

* Le rapport n'indique pas la race.

TABLEAU 10 – AMIODARONE INTRAVEINEUSE : ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg par jour)/Durée	Résultats
Rat/Wistar	IV	100, 150, 200 /dose unique	La DL ₅₀ IV était de 135 mg/kg. Une dyspnée, entraînant une cyanose a été observée avant la mort.
Rat/Wistar	IV	100, 120, 140, 160, 180, 200 /dose unique	La DL ₅₀ IV était de 150 mg/kg.

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg par jour)/Durée	Résultats
Rat/SD(BR)	IV	Mâles 0, 100, 120, 150, 160, 180 Femelles 0, 160, 170, 180, 220 /dose unique	La DL ₅₀ IV pour les mâles et les femelles était de 170 et 175 mg/kg respectivement. Des convulsions cloniques ont été observées à des doses de 120 mg/kg et plus.
Chien/Beagle	IV	Injections de 25 à 150 durant 5 minutes; Injections de 75 à 100 durant 5 minutes; Injections de 100 à 150 durant 20 minutes; /dose unique	La DL ₅₀ IV pour une perfusion de 5 minutes variait entre 75 et 100 mg/kg. La DL ₅₀ pour une perfusion de 20 minutes était de 150 mg/kg. Les perfusions étaient suivies d'excitation accompagnée de rougeur de la peau et des muqueuses, de sédation, de dyspnée, de convulsions et d'altérations du tracé électrocardiographique.
Chien*	IV	0,75 mg/kg/min à 110 ou 95 mg/kg 0,62 mg/kg/min à 124 mg/kg 0,45 mg/kg/min à 190 mg/kg /dose unique	La DL ₅₀ IV variait entre 110 et 125 mg/kg pour une vitesse de perfusion de 0,6 à 0,75 mg/kg par minute et était de > 90 mg/kg pour une vitesse de perfusion de 0,45 mg/kg par minute

* Le rapport n'indique ni la race ni le sexe des animaux.

Toxicité à long terme/carcinogénicité

TABLEAU 11 – AMIODARONE INTRA VEINEUSE : ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg par jour)/Durée	Résultats
Lapin/Hollandais	IV	0, 5, 10 et 25/6 semaines	<p>Il n'y a pas eu de mortalité reliée au médicament. On a observé une baisse statistiquement significative du compte érythrocytaire et de l'hémoglobininémie tant chez les mâles que chez les femelles, quelle que soit la dose, ainsi que des augmentations notables du taux de cholestérol total (143 % à 200 %), quelle que soit la dose. La lipémie a aussi accusé une hausse notable (168 %) chez les mâles à la dose de 25 mg/kg. Chez les femelles, elle a augmenté sensiblement à la dose de 5 (127 %) et 10 (147 %) mg/kg, mais non à celle de 25 mg/kg. Aucune différence n'a été observée dans les autres paramètres de la chimie sanguine chez les animaux traités comparativement aux témoins. L'autopsie a mis en évidence des taches blanches au foie ou des signes cirrhotiques chez plusieurs des animaux traités. Une évaluation au microscope a révélé la présence d'hépatocytes et de cellules de Kupffer à forte teneur en pigments (probablement des hémosidérines) chez plusieurs lapins témoins et traités. Chez plusieurs animaux traités (2, 2 et 1 lapins aux doses de 5, 10 et 25 mg/kg respectivement), une partie du parenchyme hépatique a dégénéré et a été remplacé par du tissu nécrosé entouré de tissu fibreux, lui donnant ainsi une apparence cirrhotique. Néanmoins, on ne considérait pas ces altérations histologiques comme étant reliées à l'administration du médicament. Suite aux altérations hématologiques et biochimiques, il n'a pas été possible de déterminer un niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL).</p>
Chien/Beagle	IV	0, 7,5, 15, 30 et 60/4 semaines	<p>Des cas de mortalité sont survenus à la dose de 60 mg/kg. Des résultats d'examen physique défavorables ont été observés chez tous les groupes; cependant, la sédation était le seul effet à survenir exclusivement chez les groupes sous traitement médicamenteux à la dose de 30 mg/kg et plus. Le poids corporel et la consommation d'aliments ont diminué aux doses de 30 et 60 mg/kg. Des changements dans les valeurs hématologiques (taux accrus de fibrinogène et de monocytes; baisse du compte érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie) et biochimiques (taux accrus de cholestérol [de 122 à 216 %], de triglycérides, d'alanine-aminotransférase, de phosphatase alcaline, de potassium et de T₄; et baisse des taux de protéines et du rapport T₃/T₄) sont survenus quelle que soit la dose, mais le plus souvent à 30 mg/kg et plus.</p> <p>Des changements dans les paramètres cardiaques</p>

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg par jour)/Durée	Résultats
			<p>(réduction de la fréquence cardiaque, allongement des segments PR et ST et augmentation de l'amplitude de l'onde T) sont survenus à la dose de 60 mg/kg. Une augmentation du poids hépatique a été observée chez tous les groupes sous traitement médicamenteux, tandis que le poids des surrénales et de la prostate a diminué à la dose de 60 mg/kg. Des changements macroscopiques au niveau du foie, de la bile, de la muqueuse colique et de la corticosurrénale sont apparus chez tous les groupes sous traitement médicamenteux.</p> <p>Des caillots et des excroissances au niveau de la valvule mitrale étaient présents chez de nombreux chiens traités, et des lésions pulmonaires (congestion, crépitation, écoulement mousseux à la résection) ont été observées chez les 3 animaux qui sont morts durant l'étude. Des lésions au site d'injection ont été notées chez tous les groupes, y compris chez les témoins. Cependant, la sévérité de ces effets chez les groupes traités suivait un motif de réponse liée à la dose. Un examen microscopique a révélé la présence de macrophages spumeux dans les ganglions lymphatiques, la rate et les plaques de Peyer à la dose de 60 mg/kg, et chez 1 chien ayant reçu 30 mg/kg. À toutes les doses, des îlots cellulaires transparents étaient présents dans la surrénale des chiens. Une cholestase et une régression thymique prononcées ont été observées à la dose de 60 mg/kg; une hyperthyroïdie était évidente chez tous les animaux traités. En conséquence des effets observés, il n'a pas été possible de déterminer un niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL).</p>
Babouin/ <i>Papio papio</i>	IV	0, 12,5, 25, et 50/4 semaines	<p>Une femelle recevant la dose de 12,5 mg/kg et les 4 animaux recevant celle de 50 mg/kg sont morts ou ont été sacrifiés <i>in extremis</i>. La dose de 50 mg/kg a entraîné des modifications graduelles de l'état général des animaux (prostration, horripilation) à partir de la deuxième semaine. Une diminution de la consommation alimentaire dans tous les groupes d'animaux traités était associée à une perte de poids dans les groupes recevant 25 et 50 mg/kg. Une diminution de la fréquence cardiaque (allongement du segment ST) a été notée chez les animaux des groupes recevant 25 et 50 mg/kg. Des changements dans les paramètres hématologiques (baisse du compte érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine; augmentation du nombre de réticulocytes, de polynucléaires neutrophiles et de monocytes) et biochimiques (augmentation des taux de bilirubine, de triglycérides, d'azote uréique sanguin, de créatinine et de T₄) ont été observés dans tous les groupes d'animaux traités. La majorité de ces</p>

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg par jour)/Durée	Résultats
			<p>changements ont été observés chez les animaux traités à raison de 25 et 50 mg/kg.</p> <p>Chez tous les animaux, le poids de la thyroïde avait augmenté quelle que soit la dose. Le poids du foie et des reins avait augmenté chez ceux recevant de fortes doses et on a constaté une diminution du poids du thymus proportionnelle à la dose. Une décoloration et un aspect cirrhotique du foie ont été observés chez les 4 babouins recevant une dose de 50 mg/kg. Chez les trois animaux qui sont morts pendant l'étude, on a constaté des lésions cardiaques, et deux d'entre eux présentaient un thrombus adhérent à l'endocarde et aux valves au niveau du cœur droit, alors que le troisième animal présentait une décoloration du myocarde et du magma nécrosé dans le muscle cardiaque. Ces modifications étaient probablement attribuables à des propriétés irritantes du chlorhydrate d'amiodarone, lorsque celui-ci avait été administré de façon répétée dans les veines céphaliques ou saphènes.</p> <p>Le traitement intraveineux par le chlorhydrate d'amiodarone a provoqué des indurations, des œdèmes, des abcès et des nécroses locales, avec des escarres au niveau des points d'injection. L'importance de ce type de lésions était proportionnelle à la dose. L'injection de l'excipient seul n'a provoqué que des indurations locales, qui ont partiellement régressé lorsqu'on changeait le point d'injection. L'examen microscopique a révélé une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence et de l'importance de l'involution du thymus, quelle que soit la dose, des altérations au niveau de la vésicule biliaire aux fortes doses et une rétention colloïdale au niveau de la thyroïde chez tous les animaux traités. Un niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL) n'a pu être déterminé, en raison de la mortalité, des effets sur la thyroïde et des lésions au niveau du point d'injection.</p>

IV = administration intraveineuse

TABLEAU 12 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Rat/Wistar	Oral (gavage)	100, 200, 300, 450 ou 600/3 semaines*	La DL ₅₀ était de 420 mg/kg.
Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 100, 200, 300, 450 ou 600/3 semaines*	La DL ₅₀ était supérieure à 600 mg/kg. Une diminution reliée à la dose du poids corporel moyen des mâles autant que des femelles a été observée.
Rat/Crl BR	Oral (gavage)	10, 19, 37,5, 75 ou 150/4 semaines	<p>Le traitement médicamenteux à raison de 37,5 mg/kg ou moins n'a pas produit d'effet indésirable. Aux doses de 75 ou 150 mg/kg, il y a eu une détérioration de la santé des animaux. Un taux accru de mortalité est survenu à la dose de 150 mg/kg. L'autopsie a révélé que les animaux morts au cours de l'expérience étaient cachectiques. À une dose de 150 mg/kg, le gain en poids corporel a diminué chez les deux sexes; à une dose de 75 mg/kg, le gain en poids corporel a diminué chez les femelles; la consommation d'aliments était aussi réduite. Malgré l'absence de changements cliniquement significatifs de la pression artérielle chez les animaux traités, des variations du rythme cardiaque sont survenues à la dose de 37,5 mg/kg et plus. Des augmentations notables du nombre des neutrophiles et une diminution du compte lymphocytaire ont été observées chez les animaux du groupe recevant des doses élevées. Les taux cliniques d'azote uréique du sang, de phosphatase alcaline et de cholestérol total et estérifié (reliés à la dose chez les mâles) étaient élevés chez les animaux recevant 75 mg/kg et plus. Il y a eu une augmentation des taux de T₄ et une diminution du rapport T₃/T₄ aux doses de 75 mg/kg et 150 mg.</p> <p>Aux doses de 75 et 150 mg/kg, il y a eu une augmentation des poids pulmonaire et surrénalien, et une diminution du poids du thymus, de la prostate, des vésicules séminales, de l'utérus et des ovaires. À la dose de 37,5 mg/kg et plus, le poids relatif du foie chez les femelles semblait légèrement augmenté. À l'examen macroscopique, la seule observation ayant un lien avec le médicament était la présence d'une coloration jaune des ganglions lymphatiques mésentériques chez la plupart des animaux traités à raison de 75 et 150 mg/kg. L'étude histologique a démontré une accumulation reliée à la dose de macrophages spumeux impliquant les ganglions lymphatiques mésentériques avec extension au foie, à la rate et aux poumons. Le cortex surrénalien contenait de la matière d'apparence lipidique. Une involution thymique de degré modéré a été observée chez les animaux recevant des doses élevées, pouvant être associée au stress à ce niveau. Les thyroïdes des animaux traités présentaient une apparence histologique d'activité accrue.</p>

* Les animaux recevaient le médicament 5 jours/semaine.

TABLEAU 12 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDE DE TOXICITÉ CHRONIQUE (suite)

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Rat/Fisher 344	Oral (gavage)	Témoin (véhicule), 160/7 jours *	<p>Les animaux traités ont manifesté des signes de toxicité au bout du quatrième jour, notamment : faiblesse accompagnée d'horripilation, épistaxis et ramollissement des selles. Ces symptômes n'ont montré aucun signe de réversibilité jusqu'au 8^e jour après l'arrêt du traitement et, souvent, ont persisté jusqu'au 20^e jour. Une mort a été rapportée le 7^e jour de la période d'administration. Au début, les gains de poids corporel étaient à la baisse dans tous les groupes, et sont revenus à la normale à la fin du traitement.</p> <p>On a également observé des augmentations du poids du foie et des glandes surrénales mais ces changements sont revenus aux valeurs initiales 1 ou 2 semaines après l'arrêt du traitement. Une diminution marquée du poids du thymus était partiellement réversible après 2 semaines et entièrement au bout de 8 semaines. L'examen macroscopique a mis en évidence une coloration blanche des ganglions lymphatiques mésentériques chez les animaux sacrifiés les 7^e et 14^e jours. À l'examen histologique, des cellules spumeuses étaient présentes dans les ganglions lymphatiques mésentériques et les poumons. Ces changements ont disparu après une période de récupération d'environ 2 semaines.</p>

* Le traitement était suivi d'un sacrifice séquentiel de 7 animaux les 11^e, 18^e, 25^e, 39^e, 67^e et 121^e jours de l'étude.

TABLEAU 12 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDE DE TOXICITÉ CHRONIQUE (suite)

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Rat/Wistar	Oral (gavage)	Témoin (véhicule), 100, 200 ou 300/3 mois*	<p>Des augmentations du taux de mortalité reliées à la dose ont été observées (nulle à 100 mg/kg, 15 % à 200 mg/kg et 25 % à 300 mg/kg). Le poids corporel de rats mâles recevant 200 ou 300 mg/kg était diminué de 19 % et 30 %, respectivement. Celui des femelles recevant 300 mg/kg avait diminué de 14 % par rapport aux témoins.</p> <p>L'hémoglobiniémie et les numérations érythrocytaires chez les rats mâles et femelles ont accusé une légère baisse à la dose de 200 mg/kg et une chute marquée à celle de 300 mg/kg. À cette dernière dose (300 mg/kg), le rapport lymphocytes circulants/granulocytes a augmenté au cours de l'étude; cette augmentation était plus accentuée chez les femelles. On a observé une augmentation significative des taux d'azote uréique du sang chez les groupes recevant 200 et 300 mg/kg respectivement. L'administration du médicament n'a eu aucune incidence sur la glycémie.</p> <p>À la dose de 100 mg/kg, aucune lésion microscopique n'a été observée, si ce n'est une certaine hypertrophie de la glande thyroïde. À la dose de 200 et 300 mg/kg, il y a eu des cas de congestion centrolobulaire intrahépatique qui était plus marquée chez les animaux recevant la dose élevée. Des lésions du myocarde étaient présentes chez 2 des 14 rats recevant 300 mg/kg.</p>
Chien/Beagle	Oral (capsule)	Témoin (véhicule), 100, 200 ou 300/3 mois*	<p>Une baisse de 38 % du poids corporel moyen a été observée chez les animaux traités; elle était attribuable à une moindre consommation d'aliments. Un animal sous traitement était moribond et a dû être sacrifié en raison de son état cachectique. L'autopsie a mis en évidence une sécrétion anormale de bile contenue dans la vésicule biliaire et l'intestin. Il n'y a pas eu d'autres morts au cours de l'étude.</p> <p>Des augmentations cliniquement significatives de l'ALAT (129 %), de l'ASAT (300 %) et de la LDH (363 %) ont été observées chez les animaux traités. À la comparaison, tous les autres paramètres étaient similaires chez le groupe traité et le groupe témoin. Des augmentations du poids absolu et relatif des surrénales et du foie et l'absence de thymus reconnaissable ont été notées chez les chiens traités. Des études macroscopiques ont révélé une congestion des muqueuses digestives (surtout dans l'intestin grêle) et la présence d'une quantité anormale de bile dans la vésicule biliaire ou l'intestin chez les animaux traités. Un examen microscopique a révélé la présence de cellules spumeuses dans les ganglions lymphatiques mésentériques, la rate et le tissu lymphatique du tube digestif. Les cellules spumeuses se caractérisaient par une abondance d'inclusions cytoplasmiques polymorphes probablement d'origine dyslipidique. Un examen au microscope électronique a révélé que la dyslipidose était généralisée, bien que minime dans n'importe quel tissu en particulier.</p>

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Chien/Beagle	Oral (mélangé aux aliments à 0 et 30 mg/kg, sous forme de capsule à 150 mg/kg)	Témoin (aliments seuls), 30 ou 150/3 mois*	<p>On n'a pas enregistré de mortalité. À la dose de 150 mg/kg, une intolérance digestive (vomissements, diarrhée et anorexie) a été observée pendant le premier mois et demi, et sporadiquement par la suite. Un ptyalisme a été noté tout au long de l'étude. Concurrément avec de la détresse épigastrique, les chiens recevant 150 mg/kg ont démontré une perte pondérale de 20 % au cours des 40 premiers jours du traitement. Les gains de poids sont revenus à la normale par la suite.</p> <p>À part des altérations peu importantes de plusieurs valeurs hématologiques, les paramètres étaient similaires dans le groupe témoin et le groupe traité. On a constaté une augmentation proportionnelle à la dose des numérations leucocytaires aux trois intervalles d'échantillonnage, et des baisses du nombre des neutrophiles au cours du dernier mois chez les animaux du groupe recevant une dose élevée.</p> <p>Les valeurs biologiques étaient également similaires chez les témoins et les animaux traités. Les taux d'ALAT (SGPT) ont augmenté chez les animaux recevant une dose quotidienne de 150 mg/kg durant le premier mois de l'étude, mais sont revenus à la normale par la suite. Les taux de phosphatase alcaline chez les animaux du groupe à dose élevée ont augmenté au cours de l'étude, mais sont demeurés dans la gamme normale pour cette espèce.</p> <p>Les résultats de l'examen macroscopique post mortem n'avaient rien de particulier. Un chien parmi le groupe recevant des doses élevées a manifesté une hypertrophie de la thyroïde mais les résultats de l'étude histopathologique n'avaient rien de particulier. Les anomalies histopathologiques généralisées qui ont été constatées étaient sans lien avec l'administration du médicament. Toutes les constatations étaient sans gravité et sont survenues isolément ou étaient des cas isolés ou étaient présentes à la fois chez les animaux traités et les témoins, et ne pouvaient être attribuées au médicament.</p>

* Les animaux ont reçu le médicament 5 jours/semaine

TABLEAU 12 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDE DE TOXICITÉ CHRONIQUE (suite)

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Chien**	Oral (dans les aliments)	Témoin (aliments seuls), 30 ou 60/9 mois	Un animal du groupe témoin est mort au cours du premier mois de l'étude et a été remplacé. Aucun signe clinique anormal, ni cas évident d'intolérance gastrique, n'ont été observés chez les animaux recevant l'amiodarone. Le poids corporel et la consommation d'aliments n'ont pas été modifiés. La seule anomalie significative dans les examens de laboratoire était une hypercholestérolémie liée à la dose. Des examens macroscopiques et histologiques n'ont révélé que des lésions accidentelles, probablement secondaires à des maladies opportunistes. Il n'y eu aucune différence marquée dans le poids des organes entre les animaux traités et les témoins.

** Le rapport n'indique pas la race.

TABLEAU 12 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDE DE TOXICITÉ CHRONIQUE (suite)

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Porc*	Oral (dans les aliments)	Témoin (aliments seuls), 10, 20, 50 ou 150/3 mois	<p>À la dose de 150 mg/kg, les signes cliniques de toxicité observés étaient notamment une ataxie, une hypotonie et une absence de gain pondéral; l'appétit n'a pas été modifié. Au premier mois et demi, 2 animaux recevant des doses élevées sont morts durant les prélèvements sanguins. Une autopsie n'a révélé qu'une gastrite et une ulcération gastrique. Au deuxième mois et demi, les deux derniers porcs recevant des doses élevées ont été sacrifiés <i>in extremis</i>. Les résultats de l'autopsie n'avaient rien de particulier. Aucune autre mort n'a été notée. Les animaux dans les autres groupes traités n'ont manifesté aucun signe de toxicité, et les gains de poids étaient comparables à ceux des témoins. Les animaux du groupe à dose élevée n'ont pas subi de tests sanguins en raison de la mort de deux d'entre eux lors du premier prélèvement d'échantillons sanguins et de la santé médiocre des 2 animaux restants. Chez tous les autres animaux, les résultats étaient dans les limites normales. Les valeurs pour un certain nombre d'épreuves cliniques étaient similaires chez les animaux du groupe traité et du groupe témoin.</p> <p>À part la présence de gastrite et d'ulcères notés chez les animaux recevant 150 mg/kg, aucune autre lésion macroscopique n'était attribuable à l'ingestion du médicament. Un animal témoin a également manifesté une gastrite. L'examen histologique a montré que des doses de 10, 20 ou 50 mg/kg ne produisaient d'effets toxiques sur aucun des organes étudiés. À la dose de 150 mg/kg, des lésions hépatiques et un dysfonctionnement endocrinien (pituitaire, thyroïde, surrénale) étaient présents chez les porcs sous traitement depuis 2 mois et demi. Dans le foie, ceci se caractérisait par une désorganisation du parenchyme hépatique, une nécrose focale, une sclérose des interstices de Kiernan et la présence de macrophages à pigmentation brune dans les espaces interstitiels. Au niveau du système endocrinien, le cortex surrénalien a mis en évidence des grappes lymphomonocytaires et des foyers hémorragiques prédominant dans la zone fasciculée. La présence d'une hyperfonction était évidente à la fois dans la zone glomérulée et la zone fasciculée du cortex surrénalien. Au niveau de la thyroïde, la présence de nombreuses cellules folliculaires de plus grande taille que la normale accompagnant le cytoplasme vacuolaire suggérait une activité accrue. Dans l'hypophyse d'un porc du groupe recevant 150 mg/kg, les cellules basophiles étaient plus nombreuses et plus grandes que la normale.</p>

* Les animaux ont reçu le médicament 5 jours/semaine.

TABLEAU 12 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDE DE TOXICITÉ CHRONIQUE (suite)

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Porc*	Oral (dans les aliments)	Témoin (aliments seuls), 50/10 mois	Il n'y a pas eu de mortalité, ni de comportement anormal ou de signes cliniques de toxicité. On a observé une augmentation parallèle du poids corporel chez les sujets traités et les témoins. Aucune anomalie n'a été notée dans les résultats des examens hématologiques, chimiques, ophtalmiques ou macroscopiques.

* Les animaux ont reçu le médicament 5 jours/semaine.

TABLEAU 13 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/POUVOIR CANCÉROGÈNE

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Souris/ B6C3F1	Oral (gavage)	0, 5, 16, 50/20 mois	<p>Aucun effet attribuable au médicament n'a influencé le taux de mortalité. Les observations cliniques défavorables se résument surtout à un traumatisme génito-urinaire, consécutif à une querelle entre des mâles occupant la même cage, et à des masses palpables. Celles-ci étaient principalement reliées à la présence de tumeurs. Le gain pondéral et l'ingestion d'aliments étaient légèrement augmentés chez les mâles traités durant les premiers mois de l'étude seulement; cet effet n'était pas relié à la dose.</p> <p>Une augmentation proportionnelle à la dose du poids thyroïdien chez les deux sexes a été observée. Un examen macroscopique a mis en évidence une hypertrophie thyroïdienne. À l'examen histopathologique, on a observé une augmentation de l'incidence et du degré d'hyperplasie reliés à la dose, dans les thyroïdes des animaux étudiés. Cependant, les seules tumeurs thyroïdiennes diagnostiquées étaient des adénomes folliculaires, constatés chez un témoin et quatre animaux du groupe à dose élevée et se situant dans la gamme des valeurs normales pour cette espèce à cet âge. Aucune autre altération non néoplasique ou néoplasique associée au traitement n'a été observée. Le reste des tumeurs diagnostiquées ont été identifiées comme étant d'occurrence commune chez les souris. Il n'y a eu aucune augmentation de l'incidence ou du taux d'altération du caractère biologique de ces tumeurs chez les animaux traités comparativement aux témoins. En outre, les frottis sanguins pris au moment de l'autopsie n'ont révélé aucun effet attribuable au traitement.</p>

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Rat/Sprague-Dawley CD	Oral (gavage)	0, 5, 16, 50/104 semaines	<p>Il n'est survenu aucun effet sur le taux de mortalité. Le traitement médicamenteux à raison de 16 et 50 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles a provoqué des effets mineurs, notamment : salivation immédiate après administration de la dose, coloration de la fourrure/mouvement de toilette réduit, dodelinage des avant-pieds, baisse de consommation des aliments, réduction du gain de poids corporel, baisse des comptes érythrocytaires et augmentation du taux de phosphatase alcaline et de cholestérol. Le poids du foie a augmenté marginalement chez les mâles traités à raison de 50 mg/kg/jour.</p> <p>À l'examen terminal, on a observé une incidence accrue de foyers pâles dans les poumons de tous les groupes de mâles traités et de toutes les femelles recevant 16 et 50 mg/kg par jour, d'agrandissement de la thyroïde chez tous les groupes de mâles traités, d'hépatomes chez les mâles recevant 50 mg/kg par jour, et une incidence légèrement plus élevée de masses pancréatiques chez les groupes de mâles traités. Le poids du foie était marginalement plus élevé chez les mâles recevant 50 mg/kg par jour, et le poids thyroïdien était nettement plus élevé chez les mâles recevant 50 mg/kg par jour.</p> <p>Une incidence accrue de modifications néoplasiques à la thyroïde (kystes sébacés) est survenue chez tous les groupes traités. Ces altérations étaient, dans l'ensemble, statistiquement significatives pour tous les groupes de mâles, mais seulement à la dose quotidienne de 16 mg/kg/jour et plus chez les femelles. Les constatations non néoplasiques étaient notamment des modifications à la thyroïde quelle que soit la dose administrée, ainsi que des lésions pulmonaires chez tous les groupes de mâles traités et les femelles recevant 16 ou 50 mg/kg par jour. Des altérations des ganglions lymphatiques sont apparues chez les mâles et les femelles recevant 16 ou 50 mg/kg par jour, et des lésions générales et thymiques chez les mâles recevant 50 mg/kg par jour.</p>

TABLEAU 14 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Chien/Beagle	Oral (gavage)	0, 12,5, 25, 50, 100 12 mois, plus une période de récupération de 3 mois	<p>De la mortalité et des signes cliniques défavorables (troubles de l'équilibre et de la locomotion, vomissements, diarrhée, tremblements) sont survenus à la dose quotidienne de 25 mg/kg et plus. Des altérations sont apparues à l'ECG aux doses de 50 et 100 mg/kg par jour. Une dyslipidose, caractérisée par la présence de cellules spumeuses a été observée à la dose de 25 mg/kg/jour et plus dans les ganglions lymphatiques et les poumons. Les lésions intrapulmonaires semblaient entièrement réversibles après trois mois d'absence de traitement à la dose de 25 mg/kg/jour. La dyslipidose pourrait être associée aux augmentations des taux de cholestérol total et estérifié (sans aucune modification du ratio), accompagnées d'une augmentation modérée, mais non uniforme, des taux de triglycérides et de phospholipides. Un syndrome de malabsorption s'est manifesté chez certains animaux traités à raison de 100 mg/kg/jour. Il était caractérisé par de la diarrhée, des vomissements, une anorexie, une perte de poids et une atrophie partielle ou subtotale des villosités jéjunales, accompagnés de la présence de cellules spumeuses observées à l'examen histologique.</p> <p>Des altérations de la fonction thyroïdienne se caractérisaient par une augmentation du taux de T₄ à l'administration de doses de 12,5 mg/kg/jour et plus, sans aucune variation des taux de T₃ ni du poids thyroïdien. Aucune altération pathologique présente dans cet organe n'a été attribuée au traitement médicamenteux. L'augmentation du taux de T₄ était réversible à la fin de la phase de récupération. Des effets indésirables mineurs, comme une cholestase et des altérations non spécifiques, notamment la régression ou la disparition du thymus, une amyotrophie et une altération de la spermatogenèse chez les mâles, ont également été signalés aux doses de 50 et 100 mg/kg/jour.</p>

Toxicologie de la reproduction

Des études sur la toxicologie de la reproduction ont été effectuées par administration orale aussi bien qu'intraveineuse. L'amiodarone a été administrée par gavage oral à des souris, des rats et des lapins, et par voie intraveineuse à des rats (perfusion continue) et à des lapins (injection par bolus). En outre, le risque d'effets mutagènes a fait l'objet d'évaluation dans le cadre d'études fondées sur une formule orale.

TABLEAU 15 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Souris/NMRI	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100/du 1 ^{er} au 15 ^e jour de gestation.	Le traitement médicamenteux n'a entraîné aucune malformation fœtale chez les souriceaux. Cependant, on a observé une nette diminution du nombre de petits sur la portée en raison du nombre accru de résorptions. On a conclu, à partir des résultats de cette étude, que l'amiodarone avait des effets toxiques sur l'embryon chez la souris. Puisque les signes de toxicité chez la mère n'étaient pas rapportés lors de cette étude, on ne peut faire aucune déclaration concernant l'association entre les effets toxiques chez la mère et le fœtus.
Souris/Charles River	Oral (gavage)	0 (témoin : véhicule), 5, 50 ou 100/du 1 ^{er} au 16 ^e jour de gestation; 50 mg/kg dans un groupe additionnel du 6 ^e au 16 ^e jour de gestation.	Le traitement médicamenteux à raison de 50 mg/kg administré du 6 ^e au 16 ^e jour de gestation ne semblait pas produire de réactions toxiques chez le fœtus. Aux doses de 5, 50 et 100 mg/kg, administrées du 1 ^{er} au 16 ^e jour de gestation, la substance n'a entraîné aucune réduction du nombre de nidations et n'a causé aucune malformation fœtale. L'étude n'a démontré aucun effet tératogène chez les souris.

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Rat/OFA /Sprague-Dawley	Oral (gavage)	<p>Témoin (véhicule), 10, 30, 60 ou 90/</p> <p>Mâles-64 jours avant l'accouplement et tout le long de la période d'accouplement.</p> <p>Femelles-64 jours avant l'accouplement, tout au long de la période d'accouplement, pendant la gestation et jusqu'à la fin, le 21^e jour du post-partum.</p>	<p>Il n'y a pas eu d'effets sur la survie F₀, ni sur les observations cliniques ou sur celles du post-partum. Les femelles ayant reçu 60 mg/kg ont accusé une légère diminution du gain de poids corporel à partir de la 8^e semaine, et, dans le cas de celles recevant 90 mg/kg, cette diminution a duré tout au long de la période d'accouplement et de gestation. Cette baisse peut avoir été la conséquence d'une réduction significative du poids et de la taille de la portée de ces groupes. Les mâles ont accusé une baisse marginale de gain pondéral seulement quand ils recevaient la dose la plus élevée. La consommation d'aliments était comparable dans l'ensemble des groupes. Il n'y a pas eu d'effets sur le caractère du cycle œstral et l'intervalle avant le coït. Cependant, le coefficient de fécondité était sensiblement diminué chez les animaux du groupe recevant 90 mg/kg.</p> <p>Le traitement médicamenteux n'a exercé aucun effet défavorable sur la parturition, si ce n'est la mort subite d'une femelle du groupe recevant 60 mg/kg, après avoir donné naissance à 9 fœtus vivants. Durant la période d'allaitement, le gain pondéral moyen des femelles était sensiblement diminué parmi le groupe recevant la dose la plus élevée durant les 10 premiers jours; le gain pondéral était normal parmi les autres groupes.</p> <p>On n'a observé aucune anomalie reliée au médicament chez la progéniture. La viabilité postnatale était réduite au sein du groupe 90 mg/kg. La croissance et le développement fonctionnel de la progéniture étaient comparables chez l'ensemble des groupes, sauf chez celui recevant 90 mg/kg, où le gain pondéral des petits était très diminué du 1^{er} au 10^e jour du post-partum, mais pas par la suite.</p> <p>L'autopsie terminale des animaux adultes et de la progéniture qui n'étaient pas sélectionnés pour la continuation de l'étude n'a mis en évidence aucune anomalie reliée au traitement. Le développement fonctionnel de deux des cinq sens classiques (ouïe et vision) et des réflexes des petits était comparable parmi tous les animaux des groupes traités et témoins, comme l'était le gain pondéral à partir du 40^e jour et les cycles œstraux du 80^e au 100^e jour du post-partum.</p>

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Rat/Wistar	Oral (gavage)	Témoin (eau) et 200/ du 1 ^{er} au 21 ^e jour de gestation	<p>Les femelles sous traitement médicamenteux ont affiché des résultats défavorables à l'examen physique (apragmatisme, pelage hérissé et terne) et une diminution du gain pondéral. Une conjonctivite et une suppuration nasale sanguinolente ont été observées chez plusieurs des rats traités. 6 des 30 rats traités sont morts au cours de l'étude. On a observé chez ces animaux la présence de macérations des viscères abdominales et une entérite sévère. La mortalité mise à part, le pourcentage de réussite des accouplements était comparable dans le groupe traité et le groupe témoin.</p> <p>Le traitement médicamenteux (200 mg/kg) était associé à des effets toxiques sur l'embryon. Le nombre de résorptions exprimé en pourcentage des gestations ou en pourcentage des nidations fœtales était sensiblement augmenté dans le groupe traité comparativement aux témoins. Le pourcentage de femelles présentant des fœtus ayant des malformations majeures, et le pourcentage de fœtus présentant des malformations majeures ont augmenté dans le groupe traité. Par ailleurs, vu le nombre restreint de portées viables provenant des rates traitées, on ne peut tirer de conclusion en ce qui concerne les effets tératogènes. Le poids moyen des fœtus du groupe traité était aussi légèrement inférieur par rapport au groupe témoin.</p>

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Rat/Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 10, 30 ou 90/ 64 jours avant l'accouplement, durant la période de croisements et du 1 ^{er} au 19 ^e jour de gestation (femelles seulement)	<p>Avant l'accouplement, les animaux traités n'ont manifesté aucun changement au niveau du comportement, de la consommation d'aliments ou des cycles œstraux. Le gain pondéral moyen était légèrement diminué chez les femelles recevant 90 mg/kg. Bien que sept morts soient survenues durant la période précédant l'accouplement, aucun de ces cas n'était jugé comme étant lié au traitement par l'amiodarone. Bien qu'on n'ait observé aucune différence notable, la période d'accouplement était généralement plus courte chez les groupes traités comparativement aux témoins. On a observé une augmentation significative du nombre d'accouplements stériles parmi le groupe recevant 90 mg/kg.</p> <p>La diminution du nombre de corps jaune et de nidations parmi les mères du groupe sous traitement par la dose la plus élevée peut expliquer, en partie, la baisse du taux de fécondabilité. Puisque la perte totale des portées due aux résorptions est survenue chez 1 ou 2 des mères de chaque groupe sous traitement, et aucune perte chez le groupe témoin, le pourcentage de résorptions fœtales était plus élevé chez les groupes traités par rapport au groupe témoin. Déduction faite de ces pertes totales de portées, aucune augmentation notable de l'incidence de résorptions fœtales n'a eu lieu dans n'importe lequel des groupes traités.</p> <p>Aucun effet tératogène n'a été observé. Le nombre de fœtus présentant des anomalies bénignes (la plus commune étant une ossification squelettique incomplète) était sensiblement plus élevé chez les groupes traités par rapport aux témoins. Cependant, ces anomalies mineures étaient surtout dues à un retard de croissance fœtale, phénomène qui est réversible, et ne sont pas des indices d'un incident tératogène authentique. Ainsi, il a été conclu que l'amiodarone était sans effet potentiellement tératogène chez les rates.</p>

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Rat/Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0 (témoin : véhicule), 10, 30 ou 90/ du 14 ^e jour de gestation au 21 ^e jour du post-partum	<p>Il n'y a eu aucune manifestation clinique de toxicité et aucune rate n'est morte. Une baisse du gain pondéral moyen chez les mères a été observée à partir du 16^e jour de gestation dans le groupe traité à raison de 90 mg/kg. Aucune différence de gain pondéral n'a été observée durant l'allaitement. La durée de la période de gestation est demeurée inchangée et le traitement par l'amiodarone n'a eu aucun effet sur la parturition. Le ratio moyen taille de portée vive/sexe était comparable chez les groupes traités et témoins. Le poids foetal moyen était notablement diminué (18 % plus faible par rapport aux témoins) seulement chez les animaux recevant 90 mg/kg. Cette différence s'est accrue aux 4^e et 10^e jours de vie néonatale (-29 et -31 % respectivement), mais est demeurée stable par la suite. Bien que le nombre de petits nés des femelles traitées dans ce groupe était le même que dans le groupe témoin, le taux de mortalité néonatale y était plus élevé. De cette progéniture terminale, un tiers des petits sont morts durant la période allant de la naissance au 4^e jour, et le reste entre le 5^e jour et le sevrage.</p> <p>L'autopsie n'a révélé aucune anomalie reliée à l'ingestion du médicament chez aucun des petits sacrifiés le 21^e jour. Un des petits du groupe recevant 10 mg/kg a manifesté une agénésie du membre arrière droit et une queue courte.</p>
Rat/Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100/ du 1 ^{er} au 15 ^e jour de gestation.	Le traitement médicamenteux n'a eu aucun effet toxique sur les fœtus des rates auxquelles on administrait des doses pouvant atteindre 100 mg/kg. Il n'y avait aucune différence notable entre les groupes traités et non traités dans le ratio nombre de fœtus vivants à terme/ nombre de nidations. Aucun des fœtus examinés ne manifestait de malformations externes quelconques ni d'anomalies microscopiques ou squelettiques.
Lapin/Lièvre belge	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100/ du 1 ^{er} au 18 ^e jour de gestation	Ni le nombre des nidations ni celui des fœtus vivants observés au moment du sacrifice ne semblaient varier selon qu'il s'agissait des groupes traités ou des témoins. Le nombre des résorptions fœtales était plus élevé que chez les témoins, dans les groupes traités à doses faibles et moyennes, mais était inférieur dans le groupe à doses élevées. Le traitement médicamenteux n'a pas modifié la fécondabilité des animaux. L'examen des fœtus n'a révélé aucune malformation.

TABLEAU 16 : ÉTUDES DE MUTAGÉNICITÉ

Étude	Système-test	Concentrations	Conclusions
Test d'Ames	<i>S. typhimurium</i> Souches de contrôle TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	Non identifiée	Aucun signe évident de mutagénicité ne s'est manifesté en la présence ou en l'absence de S-9.
Épreuve d'induction lysogène	Souches bactériennes GY5027 GY4015	Non identifiée	Des concentrations approchant les niveaux toxiques (\approx 100 microgrammes /boîte) n'ont produit aucune augmentation de lyse spontanée.
Test du micronoyau	Souris/Charles River	50, 100, 225 mg/kg (chaque animal recevait 2 injections intrapéritonéales administrées sur une période de 24 heures)	Le traitement médicamenteux n'a provoqué aucune augmentation du nombre de micronoyaux par 200 érythrocytes polychromes.

TABLEAU 17 – AMIODARONE INTRA VEINEUSE : ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Espèces/races	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Rat/CD ^{MD} BR	IV (perfusion)	0 (solution saline), 0 (bouillon), 25 et 50, 100/du 8 ^e au 16 ^e jour de gestation	<p>Une augmentation de l'incidence des anomalies physiques mineures liées au mode d'injection et des anomalies autopsiques ont été observées au fur et à mesure de l'augmentation des doses et de la durée du traitement. Les gains de poids étaient diminués dans le groupe témoin recevant le bouillon. Une diminution du gain de poids, associée à la dose, a été observée chez les animaux des groupes recevant 50 à 100 mg/kg, comparativement à ceux des groupes témoins recevant une solution saline ou du bouillon. La consommation alimentaire était diminuée chez les animaux recevant 100 mg/kg, par rapport à ceux de l'un ou l'autre groupe témoin. Le taux de résorptions fœtales a augmenté, tandis que la taille vive de la portée et le poids à la naissance ont diminué à une dose de 100 mg/kg. Un retard de l'ossification sternale et métacarpienne a été observé avec la dose de 100 mg/kg. Ce retard était réversible et a été associé à la diminution du poids à la naissance pour ce groupe particulier. Le tissu thyroïdien des fœtus semblait normal dans tous les groupes. Le niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL) chez les mères était de 50 mg/kg, calculé selon la réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire, chez les animaux recevant 100 mg/kg. Le niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL) sur le développement était de 50 mg/kg, calculé selon le taux de résorptions, la diminution de la taille vive de la portée, le poids à la naissance et le retard de l'ossification sternale et métacarpienne.</p>
Lapins/Hollandais	IV	0, 5, 10 et 25/du 8 ^e au 16 ^e jour de gestation	<p>On n'a observé aucune modification associée à la dose sur le comportement ou le poids des mères pendant l'étude. Le seul signe de toxicité observé chez les mères consistait en une augmentation significative de la mortalité dans les groupes recevant la plus forte dose. La mortalité était de 1, 3, 5 et 8 animaux dans le groupe témoin et ceux recevant les doses faible, moyenne et élevée, respectivement. Les examens autopsiques ont révélé des dégénérescences hépatiques dans le groupe témoin, des bronchopneumonies dans le groupe recevant la faible dose et des bronchopneumonies avec péritonites et entérites chez les lapins recevant les doses moyenne ou élevée. Le poids moyen des fœtus était significativement diminué dans le groupe recevant les doses faible ou moyenne. Des signes notables d'embryotoxicité étaient présents dans les groupes recevant 10 et 25 mg/kg. Toutefois, on n'a pas observé de différence significative dans le nombre d'anomalies congénitales mineures, ni aucune anomalie congénitale majeure.</p>

IV = administration intraveineuse

RÉFÉRENCES

1. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI, et al. Effect of long-term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *Am J Med* 1985; 7:443-50.
2. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. *J Clin Invest* 1976; 58:255-9.
3. Cairns AJ, Connolly JS, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349:675-82.
4. Connolly S, et al (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators). Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350:1417-24.
5. Duane PG, Rice KL, Charboneau DE, Niewoehner DE. Amiodarone-induced endothelial injury is associated with phospholipase C-mediated hydrolysis of membrane phospholipids. *J Lab Clin Med* 1992; 120:955-63.
6. Fabre G, Julian B, Saint-Aubert B, Joyeux H, Berger Y. Evidence for CYP3A-mediated N-deethylation of amiodarone in human liver microsomal fractions. *The Amer Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Drug Metal Dispos* 1993; 21(6):978-985.
7. Falik R, Flores BT, Shaw L, Gibson GA, Josephson ME, Marchlinsk FE. Relationship of steady-state serum concentrations of amiodarone and desethylamiodarone to therapeutic efficacy and adverse effects. *Am J Med* 1987; 82:1102-08.
8. Feiner LA, Younge BR, Kazmier FJ, Stricker BH, Fraunfelder FT. Optic neuropathy and amiodarone therapy. *Mayo Clinic Proceed* 1987; 62:702-17.
9. Finerman WB, Hamer A, Peter T, et al. Electrophysiologic effects of amiodarone therapy in patients with ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1982; 104:987-96.
10. Flaker CG, Alpert MA, Webel RR, et al. Amiodarone and sustained ventricular arrhythmias: statistical evidence of drug effectiveness. *Am Heart J* 1985; 110:371-6.
11. Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, et al. Amiodarone: Clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug refractory arrhythmias. *Circulation* 1983; 68:88-94.
12. Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD, Cartwright J Jr, Chasen MH. Amiodarone pulmonary toxicity: a multidisciplinary review of current status. *Southern Med J* 1993; 86:67-77.
13. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:1061-9.

14. Garson A, Gillette P, McVey P, et al. Amiodarone treatment of critical arrhythmias in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:749-55.
15. Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone: an overview of its pharmacological properties, and a review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992; 43:69-110.
16. Gittinger JW, et al. Papillopathy caused by amiodarone. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:349-51.
17. Green HL, et al. The efficacy of amiodarone in the treatment of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31:319-54.
18. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert JS. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation* 1983; 67(6):1347-55.
19. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions and updates. 6th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989, p.2.
20. Harris L, Roncucci R. editors. Amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, clinical effects. Paris: MEDSI, Medicine and Sciences Internationales, 1986.
21. Harris L, McKenna WJ, Holt DW, et al. Renal elimination of amiodarone and its desethyl metabolite. *Postgrad Med J* 1983; 59:440-2.
22. Harris L, et al. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983; 106:916.
23. Harrison RF, Elias E. Amiodarone-associated cirrhosis with hepatic and lymph node granulomas. *Histopathology* 1993; 22:80-2.
24. Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, et al. Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1981; 305:539-45.
25. Hohnloser SH, et al. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121:529-35.
26. Ikegami H, Shiga T, Tsushima T, Nirei T, Kasanuki H, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) Induced by Amiodarone: A Report on Two cases. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2002; 7(1):25-28.
27. Julian GD, Camm JA, Frangin G, Janse JM, Munoz A, Schwartz JP, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349:667-74.
28. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas P, et al. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepato-gastroenterol* 1991; 38:71-4

29. Kay GN, et al. Fatal postoperative amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Cardiol* 1988; 62:490-2
30. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Sinoatrial arrest due to lidocaine injection in sick sinus syndrome during amiodarone administration. *Am Heart J* 1982; 104:1384-5.
31. Kosinski JE, Albin BJ, Young E, Lewis MS, Leland Jr. SO. Hemodynamic Effects of Intravenous Amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(3):565-70.
32. Kowey PR et al. Electrophysiologic testing in patients who respond acutely to intravenous amiodarone for incessant ventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1993; 125:1628-32.
33. Kupferschmid JP, et al. Amiodarone-induced complications after cardiac operation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thoracic Surg* 1989; 48:359-64.
34. Laurent M, Betremieux P, Biron Y, LeHelloco A. Neonatal hypothyroidism after treatment by amiodarone during pregnancy. *Am J Cardiol* 1987; 60(10): 942.
35. Leak D, Eydt JN. Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. *Arch Intern Med* 1979; 139:425-8.
36. Lee TH, Friedman PL, Goldman K, et al. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am Heart J* 1985; 109:163-4.
37. Liberman BA, et al. Anesthesia and amiodarone. *Can Anæsth Soc J* 1985; 32:629-37.
38. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guedon-Moreau LM, Humbert L, Vincent A, Devos P, Lhermitte MA. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:373-378.
39. Lohman JJHM, et al. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33:645-646.
40. Lopez A, Lopez AM, Jimenez SF, et al. Acute intracranial hypertension during amiodarone infusion. *Crit Care Med* 1985; 13:688-9
41. Martin WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11:131-8.
42. Mitchell LB, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation: time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects. *Circulation* 1989; 80:34-42.
43. Mooss AN, Mohiuddin SM, Hee TT, et al. Efficacy and tolerance of high-dose intravenous amiodarone for recurrent, refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65:609-14.

44. Morady F, DiCarlo L, Krol R, et al. Acute and chronic effects of amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction, and ventricular tachycardia induction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:148-57.
45. Morady F, et al: Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 51: 156-159, 1983.
46. Morady F, et al. Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1983; 52:975-9.
47. Morelli S, Guido V, Marziio P, et al: Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991;78:291-4.
48. Mostow ND, Vrobel TR, Noon D, Rakita L. Rapid suppression of complex ventricular arrhythmias with high-dose oral amiodarone. *Circulation* 1986; 72(6):1231-38.
49. Murphy MT. What internist should know about amiodarone. *Cleveland Clin. J Med* 1998; 65:159-66.
50. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung: Pathologic findings in clinical toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18:349-54.
51. Nattel S, Talajic M, Fermini B, Roy D. Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationship between them. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3:266-80.
52. Ochi RP, Goldenberg IF, Almquist A, et al. Intravenous amiodarone for the rapid treatment of life-threatening ventricular arrhythmias in critically ill patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64:599-603.
53. Polikar R, Goy JJ, Schlapfer J, Lemarchand-Beraud T, Biollaz J, Magnenat P, Nicol P. Effect of oral triiodothyronine during amiodarone treatment for ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1986: 58:987-91.
54. Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Correlation of amiodarone dosage, heart rate, QT interval, and corneal microdeposits with serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations. *Am J Cardiol* 1989; 64:1138-43.
55. Remme WJ, et al. Hemodynamic effects and tolerability of intravenous amiodarone in patients with impaired left ventricular function. *Am Heart J* 1991; 122:96-103.
56. Saksena S, Rothbart ST, Shah Y, Capello G. Clinical efficacy and electropharmacology of continuous intravenous amiodarone infusion and chronic oral amiodarone in refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1984; 54:347-52.
57. Schwartz A, Shen E, Morady R, et al. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone in patients with depressed left ventricular function and recurrent ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983; 106:848-56.

58. Sim I, McDonald MK, Lavori WP, Norbutas MC, Hlatky AM. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 96:2823-9.
59. Singh BN. Amiodarone: The expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin. Cardiol*; 1997; 20; 608-18.
60. Tatro D, Drug Interaction Facts. Facts and Comparisons; 2001; 20-22.
61. Touboul P, Atallah G, Kirkorian G. Effect of intravenous amiodarone in patients with intraventricular conduction disorders. *Eur Heart J* 1982; 3:546-52.
62. Trivier JM, Libersa C, Belloc C, Lhermitte M. Amiodarone N-desethylamiodarone in human liver microsomes: Involvement of cytochrome P450 3A enzymes (first report) *Life Sciences*; 1993; 52: 91-96.
63. Van Dyck M, et al. Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery? *Acta Anæsthesiologica Belg* 1988; 39:3-10.
64. Vrobel TR, Miller PE, Mostow ND, Rakita L. A general overview of amiodarone toxicity. Its prevention, detection and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31:393-426.
65. Zaremski D, et al. Impact of rifampin on serum amiodrone concentrations in a patient with congenital heart disease. *Pharmacotherapy* 1999; 19(2):249-251.
66. Pfizer Canada Inc, Cordarone[®], Monographie de produit, numéro de contrôle : 189723, Date de révision: 18 février 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **SANDOZ AMIODARONE**
(Comprimés de chlorhydrate d'amiodarone BP)
200 mg

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation de Sandoz Amiodarone (comprimés de chlorhydrate d'amiodarone BP) pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur Sandoz Amiodarone. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Traitement de certaines anomalies du rythme cardiaque (arythmies).

Les effets de ce médicament :

- Votre médecin vous a prescrit Sandoz Amiodarone pour rétablir ou maintenir un rythme cardiaque normal.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas Sandoz Amiodarone si vous y êtes allergique ou si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de sa composition (voir la liste complète des ingrédients ci-dessous). Appelez immédiatement votre médecin si vous éprouvez une réaction allergique ou tout effet secondaire grave ou inhabituel.
- Ne prenez pas Sandoz Amiodarone si vous présentez une hépatite, des problèmes de thyroïde ou une maladie pulmonaire (certains troubles pulmonaires).

L'ingrédient médicamenteux est :

Sandoz Amiodarone se présente en comprimés dosés à 200 mg de chlorhydrate d'amiodarone comme ingrédient actif.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Sandoz Amiodarone contient les ingrédients non médicamenteux suivants : amidon de maïs, érythrosine, lactose, polyvidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Sandoz Amiodarone (comprimés de chlorhydrate d'amiodarone BP) en comprimés oraux dosés à 200 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Sandoz Amiodarone n'est destiné qu'aux patients souffrant d'arythmie mettant leur vie en danger parce que ce médicament peut occasionner des effets toxiques importants.
- Une fibrose pulmonaire (formation de tissu cicatriciel permanent dans les poumons) peut survenir et peut être mortelle.
- Comme les autres antiarythmiques, Sandoz Amiodarone peut aggraver ou déclencher les battements cardiaques irréguliers (arythmies).
- Une atteinte hépatique est fréquente avec Sandoz Amiodarone, elle est généralement bénigne, mais peut être grave, **voire mortelle**, dans certains cas.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Sandoz Amiodarone si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :

- vous souffrez d'hépatite, de troubles thyroïdiens ou d'anomalies pulmonaires;
- vous allaitez un bébé, vous êtes enceinte ou prévoyez tomber enceinte;
- vous prévoyez subir une intervention chirurgicale;
- vous êtes allergique à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à des constituants du contenant;
- vous prenez d'autres médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Précautions avec la prise de Sandoz Amiodarone

Consultez votre médecin si vous éprouvez les effets secondaires suivants ou d'autres, car il devra peut-être modifier la dose.

- Sandoz Amiodarone peut aggraver l'arythmie présente ou déclencher une nouvelle arythmie.
- Une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie (la glande thyroïde libère trop d'hormone thyroïdienne ou pas assez dans la circulation sanguine) peut survenir pendant le traitement par Sandoz Amiodarone ou peu de temps après le traitement.
- L'une des complications les plus graves est la toxicité pulmonaire (effet nocif sur les poumons), caractérisée par la formation de tissu fibreux dans les poumons ou par leur inflammation. Les symptômes cliniques comprennent la toux, un essoufflement progressif, accompagné d'une perte de poids et de faiblesse.
- Sandoz Amiodarone provoque une photosensibilité (sensibilité aux rayons solaires) chez environ 10 % des patients. L'application d'un écran solaire ou le port de vêtements protecteurs peut éviter les réactions de la peau chez les personnes photosensibles. Une coloration gris bleu de la peau exposée a été signalée pendant le traitement de longue durée. Après l'arrêt du traitement, cette pigmentation s'atténue lentement pendant une période de plusieurs années. Les personnes au teint clair ou celles très exposées au soleil courent un plus grand

risque d'un tel effet, qui peut être relié à la dose cumulative et à la durée du traitement.

- Perte de la vision ou d'autres troubles visuels tels que des halos ou une vision floue.
- Symptômes de lésions nerveuses (neuropathie périphérique) tels que des douleurs, des sensations de brûlures ou des engourdissements.
- l'apparition progressive d'une éruption cutanée souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses pouvant s'aggraver et parfois s'avérer mortelle.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez informer votre médecin et votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez : médicaments d'ordonnance, médicaments en vente libre et produits à base de plantes médicinales.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec Sandoz Amiodarone incluent :

Azoles, Cholestyramine, Bêta-bloquants (par ex. propranolol), Inhibiteurs calciques (par ex. vérapamil) Agents hypocholestérolémiants (par ex. simvastatine, atorvastatine), Cimétidine, Cyclosporine, Digitale, Digoxine, Dabigatran, Disopyramide, Fentanyl, Flécaïnide, Fluoroquinolones, Lidocaïne, Antibiotiques macrolides, Phénytoïne Procaïnamide, Inhibiteurs de la protéase (par ex. indinavir), Quinidine, Sofosbuvir (seul ou en association avec un autre antiviral contre l'hépatite C, comme le daclatasvir, le siméprévir ou le lédipasvir), Warfarine

Le jus de pamplemousse et les préparations médicinales de millepertuis peuvent aussi avoir des interactions avec Sandoz Amiodarone.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour adultes:

- Il est important de prendre Sandoz Amiodarone en suivant exactement les instructions de votre médecin.
- Ne jamais augmenter ni diminuer la dose de Sandoz Amiodarone prescrite, à moins d'avis contraire du médecin.
- Dose de charge : normalement, de 800 à 1600 mg par jour pendant 1 à 3 semaines (parfois plus longtemps). Dose d'entretien : normalement, de 600 à 800 mg par jour pendant un mois, puis de 200 à 400 mg par jour (parfois 600 mg par jour).
- On peut prendre Sandoz Amiodarone en une seule prise par jour ou, si l'on a une intolérance digestive grave, on peut diviser la dose en deux prises par jour.

Surdose :

Que faire si vous avez pris trop de Sandoz Amiodarone

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, ne compensez pas en doublant la dose suivante. Prenez la dose suivante prévue et évitez d'oublier une autre dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

- Vous pouvez éprouver des effets secondaires pendant le traitement par Sandoz Amiodarone.

Selon l'expérience en Amérique du Nord avec le traitement oral par Sandoz Amiodarone les réactions médicamenteuses indésirables associées à l'amiodarone sont très fréquentes, étant survenues chez environ 75 % des patients qui en prenaient 400 mg ou plus par jour. Les effets secondaires les plus graves, associés à l'emploi de Sandoz Amiodarone touchent les poumons, le foie (hépatite) et le rythme cardiaque (battements de cœur irréguliers). Les symptômes évoquant la possibilité d'effets secondaires liés à l'inflammation ou la formation de tissu fibreux dans les poumons sont : essoufflement progressif, toux, faiblesse et perte de poids. Les symptômes pouvant indiquer une irrégularité des battements de cœur sont : évanouissement, étourdissements, sensations d'ébriété, faiblesse et douleur thoracique.

Votre médecin doit surveiller votre fonction hépatique par des analyses de sang. Les symptômes suivants peuvent être des signes de troubles du foie : nausées et vomissements prolongés, douleurs abdominales ou coloration de la peau.

Les autres symptômes ayant occasionné moins fréquemment l'arrêt du traitement sont : troubles de la vue, réactions de la peau au soleil, bleuissement de la peau, réaction cutanée pouvant mettre la vie en danger ou même causer la mort, eczéma, hyperthyroïdie et hypothyroïdie.

Bien qu'un traitement par des comprimés de Sandoz Amiodarone puisse entraîner de l'hypotension (faible tension artérielle), cet effet secondaire n'est pas fréquent (moins de 1 %).

Dans de rares cas, un traitement de longue durée par des comprimés de Sandoz Amiodarone peut causer des lésions nerveuses (neuropathie périphérique) qui peuvent régresser à l'arrêt du traitement; la disparition des lésions est

cependant lente et incomplète (voir Précautions avec la prise de Sandoz Amiodarone).

Si vous avez l'un ou l'autre de ces symptômes pendant le traitement par Sandoz Amiodarone, consultez votre médecin immédiatement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien Dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Tremblements/mouvements involontaires anormaux, manque de coordination, démarche anormale, étourdissements		✓
Coloration bleue de la peau		✓
Réactions cutanées graves (p. ex., apparition progressive d'une éruption accompagnée de cloques) ou réaction allergique (p. ex., enflure des lèvres, du visage, de la langue et de la gorge, difficulté à respirer)		✓
Tension artérielle basse (évanouissements, étourdissements graves)		✓
Essoufflement, douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier, accélération du rythme cardiaque	✓	
Anomalies de la coagulation, nombreuses ecchymoses (« bleus »), facilité à saigner (par exemple lors du brossage de dents)	✓	
Troubles visuels (halos ou vision floue), difficultés à voir	✓	
Vomissements, douleur abdominale, diarrhée	✓	
Dermatite solaire/photosensibilité (la peau devient sensible aux rayons solaires)	✓	
Paresthésies (sensations de picotement, de brûlure, de fourmillement sur la peau);	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien Dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Neuropathies périphériques motrices et sensitives (par exemple faiblesse musculaire)		
Troubles cognitifs (par ex. confusion, difficulté à se concentrer)	✓	
Problèmes au foie (coloration jaune de la peau ou de l'œil, douleur abdominale ou vomissements)	✓	
Alopécie (perte de cheveux)	✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Amiodarone, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver à une température entre 15 et 30 °C.
- Protéger de la lumière.
- Garder hors de portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne** www.santecanada.gc.ca/medeffet
- **Par téléphone**, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
- par la poste au:
**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à

www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au : 1-800-361-3062

ou

par demande écrite, à :

145, rue Jules-Léger
Boucherville, (QC), Canada
J4B 7K8

ou par courriel, à :

medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 1 juin 2016

RAPPEL : Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez à personne d'autre. Pour tout renseignement complémentaire, veuillez vous adresser à votre médecin ou pharmacien.