

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Mylan-Amiodarone
(chlorhydrate d'amiodarone en comprimés)
200 mg

Antiarythmique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de révision : Le 14 avril 2016

Numéro de contrôle : 193651

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	20
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	30
SURDOSAGE	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	37
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	37
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
ESSAIS CLINIQUES	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	41
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	57
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	63

Pr MYLAN-AMIODARONE

(chlorhydrate d'amiodarone en comprimés, BP)
200 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Excipients
Orale	MYLAN-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone en comprimés, BP) 200 mg	Monohydrate de lactose 300, amidon de maïs, crospovidone, povidone, AD&C rouge #40 sur substrat d'aluminium, talc purifié, 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 MYLAN-AMIODARONE doit être amorcé en milieu hospitalier.

MYLAN-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.

Amiodarone orale

Vu le risque d'effets indésirables mettant la vie en danger et les difficultés considérables inhérentes à l'administration orale du chlorhydrate d'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.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Les essais cliniques menés avec les comprimés de chlorhydrate 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.

Enfants (moins de 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

Le chlorhydrate d'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). MYLAN-AMIODARONE oral est, en outre, contre-indiqué en présence d'hépatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et 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, MYLAN-AMIODARONE ne doit être utilisé que pour le traitement des arythmies indiquées menaçant le pronostic vital.

Le chlorhydrate d'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 % dans 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 le chlorhydrate d'amiodarone, mais 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, le chlorhydrate d'amiodarone peut exacerber les arythmies, p. ex. 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 le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'amiodarone est un risque acceptable, le chlorhydrate d'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 MYLAN-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 MYLAN-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 réduire 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 la prise de MYLAN-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 pose lorsque le chlorhydrate d'amiodarone n'est pas efficace; il y a toujours un risque d'interaction avec le traitement suivant, quel qu'il soit.

Généralités

Chlorhydrate d'amiodarone administré par voie 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'encainide 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 par le chlorhydrate d'amiodarone a été évalué dans deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et contrôlés contre placebo, qui ont regroupé 1 202 (*Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial*; CAMIAT) et de 1 486 (*European Myocardial Infarction Amiodarone Trial*; EMIAT) patients victimes d'infarctus du myocarde, 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 et 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 des 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	5,58 – 1,16

Ces résultats sont conformes à ceux d'une méta-analyse de 13 petites études contrôlées, menées chez des patients atteints de cardiopathies structurales (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. MYLAN-AMIODARONE ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans le traitement des arythmies potentiellement mortelles, qui connaissent à fond les risques et les avantages thérapeutiques DE MYLAN-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 de chlorhydrate d'amiodarone *oral* 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

Le chlorhydrate d'amiodarone **oral** 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 (tests d'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*).

Appareil cardiovasculaire

Effets proarythmiques/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 du chlorhydrate d'amiodarone *oral*, surtout 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 par i.v., 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 i.v. 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 de MYLAN-AMIODARONE *oral* étant donné la possibilité d'une nouvelle arythmie ou de l'exacerbation de l'arythmie. L'administration d'amiodarone i.v. peut être mortelle chez ces sujets.

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, 84 ont nécessité une diminution de la dose et 18, une interruption au moins temporaire à cause d'effets indésirables, et plusieurs auteurs ont fait état d'un taux d'abandon global pour réactions indésirables de 15 à 20 %. Le délai de réapparition d'une arythmie potentiellement mortelle après l'arrêt du traitement ou un ajustement posologique est imprévisible et peut varier de quelques semaines à des mois. De toute évidence, le patient court de grands risques durant cette période et peut nécessiter une hospitalisation prolongée. 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 le chlorhydrate d'amiodarone *oral*. 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 i.v. 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 i.v. 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 MYLAN-AMIODARONE *oral*. 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 sévère

On a fait état de cas de bradycardie sévère potentiellement mortelle et de bloc cardiaque lorsque l'amiodarone est administré en concomitance avec le sofosbuvir, seul ou en association avec un autre antiviral à action directe (AAD) contre le virus de l'hépatite C (VHC), comme le daclatasvir, le siméprévir ou le lédispasvir. Il n'est donc pas recommandé d'administrer ces médicaments en concomitance avec l'amiodarone.

Si l'emploi concomitant avec l'amiodarone ne peut être évitée, on recommande une étroite surveillance des patients lors de l'initiation de traitement par le sofosbuvir, seul ou en association avec d'autres AAD. À la suite de l'initiation du traitement concomitant par le sofosbuvir, les patients identifiés comme présentant un risque élevé de bradyarythmie doivent demeurer sous observation constante dans un environnement clinique adéquat, et ce, pendant au moins 48 heures.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, on doit également pratiquer un suivi adéquat des patients qui ont cessé de prendre de l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent entamer un traitement par le sofosbuvir, seul ou en association avec d'autres AAD.

On doit informer les patients qui reçoivent des médicaments contre l'hépatite C avec de l'amiodarone, avec ou sans autre médicament qui réduit le rythme cardiaque, des symptômes de la bradycardie et du bloc cardiaque et les aviser de solliciter le conseil d'un médecin si ceux-ci surviennent.

Chlorhydrate d'amiodarone administré par voie orale

Troubles cardiaques

MYLAN-AMIODARONE *oral* 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, MYLAN-AMIODARONE *oral* doit être administré conjointement avec le traitement approprié.

On peut envisager l'emploi de MYLAN-AMIODARONE *oral* 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 du chlorhydrate d'amiodarone *oral* ne semble pas toujours uniforme.

Des études électrophysiologiques peuvent être utiles pour le choix des sujets pouvant répondre favorablement au chlorhydrate d'amiodarone *oral*, 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 du traitement et pendant le traitement par l'amiodarone.

Système endocrinien et 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 (consulter la rubrique **Dysfonction et anomalies thyroïdiennes** ci-dessous).

Dysfonction et anomalies thyroïdiennes

MYLAN-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 T₄, 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 le chlorhydrate d'amiodarone *oral*. Parce qu'il libère de l'iode inorganique ou peut-être pour d'autres raisons, MYLAN-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 des semaines, voire des mois, après le retrait de MYLAN-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 MYLAN-AMIODARONE dans certains cas.

Une hyperthyroïdie survient chez à peu près 2 % des patients sous chlorhydrate d'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 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 MYLAN-AMIODARONE.

L'instauration d'un traitement par un agent antithyroïdien, d'un bêtabloquant 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 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 chlorhydrate d'amiodarone chez l'homme est indéterminée.

Hypo- ou hyperthyroïdie néonatale

L'administration de chlorhydrate d'amiodarone à une femme enceinte peut nuire au fœtus. Même si l'amiodarone est rarement utilisée dans la grossesse, un petit nombre de cas congénitaux de goitre, d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie associés à son administration orale ont été publiés. Si MYLAN-AMIODARONE est prescrit à une femme enceinte ou si une patiente devient enceinte durant son traitement par MYLAN-AMIODARONE, il faut la mettre au courant des risques possibles pour le fœtus.

En général, MYLAN-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 de 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)

Appareil digestif

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.

Fonctions hépatique, biliaire et 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 MYLAN-AMIODARONE oral 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 MYLAN-AMIODARONE.

Une augmentation asymptomatique des taux d'enzymes hépatiques (AST/SGOT et ALT/SGPT) est souvent associée à l'usage de chlorhydrate d'amiodarone *oral*. 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 chlorhydrate d'amiodarone *oral*. 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 le chlorhydrate d'amiodarone *oral*.

Système nerveux

Troubles neurologiques

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

Yeux

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 n'importe quand 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 le chlorhydrate d'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 MYLAN-AMIODARONE. (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies ophtalmologiques.**)

Anomalies oculaires (microdépôts cornéens)

Des microdépôts cornéens surviennent chez la majorité des adultes traités par le chlorhydrate d'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 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 le chlorhydrate d'amiodarone *oral*. 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 (p. ex., SaO₂ et PaO₂) chez les patients sous MYLAN-AMIODARONE. Il faut envisager avec prudence toute décision d'opérer des patients traités par MYLAN-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 réfractive 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.

Appareil respiratoire

Amiodarone intraveineux et oral

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 le chlorhydrate d'amiodarone oral 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 le chlorhydrate d'amiodarone *oral* 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 au début du traitement ou 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 le chlorhydrate d'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. Cette toxicité pulmonaire est mortelle dans à peu près 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.

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 bronchoalvéolaire est l'intervention de choix pour confirmer ce diagnostic, qui repose sur l'observation d'une lymphocytose CD8+ (augmentation des lymphocytes T supresseurs 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/jour 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 réadministration de l'amiodarone à une dose réduite n'a pas causé de récurrence des effets toxiques.

Chez un patient sous MYLAN-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone), tout nouveau symptôme respiratoire doit évoquer la possibilité d'une toxicité pulmonaire et faire reprendre 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 MYLAN-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 MYLAN-AMIODARONE, il convient donc de faire tout son possible pour exclure d'autres causes d'atteinte respiratoire (p. ex., 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 MYLAN-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 MYLAN-AMIODARONE ou, du moins, en diminuer la posologie. Il arrive que cette dernière pneumopathie régresse après une diminution de la posologie de MYLAN-AMIODARONE et l'administration de stéroïdes. Dans certains cas, la reprise de MYLAN-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.

Fonction sexuelle et 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

Le chlorhydrate d'amiodarone *oral* 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 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.

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.

Enfants (moins de 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.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Les essais cliniques menés avec les comprimés de chlorhydrate 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 analyses de laboratoire

MYLAN-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 MYLAN-AMIODARONE (chlorhydrate d'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 MYLAN-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 des semaines, voire des mois, après le retrait de MYLAN-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 l'amiodarone. Toutefois, les patients traités par MYLAN-AMIODARONE oral 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 (p. ex., SaO₂ et PaO₂) chez les patients sous MYLAN-AMIODARONE.

Personnes âgées

Il serait prudent, durant le traitement de longue durée par l'amiodarone *orale*, d'exercer une surveillance étroite des 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 MYLAN-AMIODARONE nécessitera une certaine technique de stimulation, soit sous forme d'exercice physique ou de stimulation électrique programmée.
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 MYLAN-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 le chlorhydrate d'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 chlorhydrate d'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 1 000 battements normaux).

Bien que ces questions ne soient pas encore résolues dans le cas du chlorhydrate d'amiodarone, tout comme pour d'autres agents, le médecin qui prescrit MYLAN-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 MYLAN-AMIODARONE d'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 MYLAN-AMIODARONE, de la durée du suivi, de la dose de MYLAN-AMIODARONE, de l'usage d'antiarythmiques additionnels et de nombreux autres facteurs. Le chlorhydrate d'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 et 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 prescrive un traitement au long cours, 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 du médicament.

Chlorhydrate d'amiodarone oral

Vu 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 (par exemple, nausées, vomissements, constipation, arrière-goût) et sur le système nerveux central (par exemple, fatigue, céphalées, vertiges, cauchemars, insomnie) 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 du chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone oral, les réactions médicamenteuses indésirables associées à l'amiodarone seraient très fréquentes, vu qu'elles se sont 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 exigeant moins souvent 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 réactions 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).

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 1 515 jours (durée moyenne : 441,3 jours).

Tableau 1 – INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE

Système organique	Incidence, % n = 241	Effet indésirable
Gastro-intestinal	De 10 à 33	Nausées, vomissements.
	De 4 à 9	Constipation, anorexie.
	De 1 à 3	Douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, anomalie du goût, xérostomie.
Cutané	De 4 à 9	Actinite solaire / photosensibilité.
	De 1 à 3	Coloration bleue de la peau, éruption cutanée.

Système organique	Incidence, % n = 241	Effet indésirable
Neurologique	< 1	Alopécie, onycholyse.
	De 4 à 9	Malaise / fatigue, tremblements / mouvements involontaires anormaux, manque de coordination, démarche anormale / ataxie, étourdissements, paresthésie.
Ophtalmique	De 1 à 3	Baisse de la libido / impuissance, insomnie et autres troubles du sommeil, céphalées, troubles cognitifs et troubles de la vigilance, faiblesse générale, neuropathies périphériques motrice et sensitive.
	< 1	Acouphènes.
	De 10 à 33	Microdépôts cornéens.
Hépatique	De 4 à 9	Troubles de la vue.
	De 1 à 3	Neuropathie optique avec déficience visuelle / diminution de l'acuité visuelle*.
Respiratoire	De 4 à 9	Hépatomégalie, résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle hépatique.
Cardiovasculaire	De 1 à 3	Troubles hépatiques non spécifiques.
	De 1 à 3	Inflammation ou fibrose pulmonaires.
Thyroïdien	< 1	Insuffisance cardiaque congestive, arythmie cardiaque, dysfonctionnement sinusal.
	De 1 à 3	Hypotension, anomalies de la conduction cardiaque.
	< 1	Hyperthyroïdie, hypothyroïdie.
Autre	De 1 à 3	Goitre.
	< 1	Bouffées vasomotrices, anomalies de la coagulation.
	< 1	Ecchymoses spontanées, épидидymite.

* D'après une étude rétrospective menée de 1981 à juin 1986 à la clinique Mayo, il y a eu jusqu'à 2 % de cas de neuropathie optique s'accompagnant d'une déficience visuelle ou d'une diminution de l'acuité visuelle⁹

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, Yeux**)

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, Système nerveux**) 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, Appareil 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. Des cas de vascularite et d'angio-œdème ont été signalés. 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, Appareil 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, Appareil digestif**).

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, Fonctions hépatique, biliaire et 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. La perte des cheveux (alopécie) 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 %. Une hyperthyroïdie a été observée chez 1 à 3 % des sujets (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysthyroïdie**).

Réactions indésirables du médicament observées après la commercialisation du produit

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées, 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-œdème, pneumonie à

éosinophiles, hépatite, hépatite cholestatique, 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 -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.

Médicament concomitant	Interaction
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.
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	L'amiodarone orale 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 et 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 3 – 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 diminuer les concentrations sériques et la $t_{1/2}$.
Cimétidine	Elle augmente les concentrations 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.

Bêtabloquants

L'amiodarone commande la prudence chez les patients recevant des bêtabloquants (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 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 P-glycoprotéine. 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 P-glycoprotéine. 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 bêtabloquant (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 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.

Médicaments antiviraux

L'administration concomitante d'amiodarone et de sofosbuvir, seul ou en association avec un autre antiviral à action directe contre le VHC (comme le daclatasvir, le siméprévir, ou le lédispasvir) n'est pas recommandée, car elle peut entraîner une grave bradycardie symptomatique. Le mécanisme qui provoque cet effet de bradycardie demeure inconnu. S'il n'est pas possible d'éviter cette coadministration, on recommande une surveillance de 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 rapportés.

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 chlorhydrate d'amiodarone **oral** 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 (la C_{max} et l'ASC étant augmentées respectivement de 84 % et

de 50 %). Il ne faut donc pas prendre 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- plante 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

MYLAN-AMIODARONE en comprimé

Considérations générales

EN RAISON DES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES UNIQUES DE MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-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 du 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 MYLAN-AMIODARONE. Étant donné que les aliments influent sur

l'absorption de MYLAN-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 des semaines ou des 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 MYLAN-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 ajustement posologique

Posologie chez l'adulte

Arythmies ventriculaires

Doses de charge : Des doses de charge de 800 à 1 600 mg par jour sont requises pendant 1 à 3 semaines (parfois plus longtemps) jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique. (Il est conseillé d'administrer MYLAN-AMIODARONE en prises fractionnées, aux repas, pour atteindre des posologies quotidiennes totales de 1 000 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 MYLAN-AMIODARONE doit être réduite jusqu'à 600 à 800 mg par jour pendant un mois, puis à la posologie d'entretien, laquelle est habituellement de 200 à 400 mg par jour (parfois de 600 mg par jour). MYLAN-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, vu 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 4 – POSOLOGIE DE MYLAN-AMIODARONE EN COMPRIMÉ POUR LA SUPPRESSION DES ARYTHMIES VENTRICULAIRES

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

Personnes âgées

En général, on doit choisir 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

MYLAN-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 MYLAN-AMIODARONE, l'heure de la prise du médicament doit rester la même par rapport à l'heure des repas

Il est conseillé d'administrer MYLAN-AMIODARONE en prises fractionnées, aux repas, pour atteindre des posologies quotidiennes totales de 1 000 mg ou plus, en cas d'intolérance gastro-intestinale. Lorsque les réactions indésirables deviennent excessives, il faut réduire la posologie.

SURDOSAGE

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 de chlorhydrate d'amiodarone *oral* 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 DL₅₀ lors de l'administration orale aiguë de chlorhydrate d'amiodarone chez la souris et le rat est supérieure à 3 000 mg/kg.

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.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bien que le chlorhydrate d'amiodarone soit généralement considéré comme un antiarythmique de classe III, il 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 dermatropes négatifs sur le nœud sinusal, du ralentissement de la conduction et de la prolongation de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire (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 5 ci-dessous compare les effets électrophysiologiques de l'amiodarone administrée par voie orale:

Tableau 5 - Effets de l'amiodarone orale sur les paramètres électrophysiologiques

Préparation	DCS	QRS	QTc	AH	HV	PRE OD	PRE VD	PRE NAV
Par voie orale	↑	↔	↑	↑	↔	↑	↑	↑
Par voie intraveineuse	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↑

↔aucun changement

Abréviations : DCS = durée du cycle sinusal; QRS = complexe QRS, mesure du temps de conduction intraventriculaire; QTc = intervalle QT corrigé, mesure du temps de repolarisation; AH = espace AH (*atrial His*), mesure du temps de conduction intranodale; HV = espace HV (*His ventricular*), mesure du temps de conduction infranodale; PRE = période réfractaire effective; OD = oreillette droite; VD = ventricule droit; NAV = nœud auriculo-ventriculaire.

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 et 600 mg/jour. L'hypotension est plutôt rare (< 1 %) au cours du traitement prolongé par l'amiodarone *orale*.

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), 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 5 000 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.

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 et 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.

Élimination :

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 6 résume les intervalles moyens des paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone qui ont été signalés dans le cadre d'études à doses orales (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 6 – PROFIL PHARMACOCINÉTIQUE DE L'AMIODARONE

Médicament	Clairance (mL/h/kg)	t _{1/2} (jours)	Liaison protéique	F _{orale} (%)
Amiodarone	De 90 à 158	De 20 à 47	> 0,96	De 33 à 65
Déséthylamiodarone	De 197 à 290	≥ AMI t _{1/2}	--	--

Remarques : F_{orale} désigne la biodisponibilité générale de l'amiodarone. « -- » signifie que l'information n'est pas disponible. AMI = amiodarone, $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination terminale. Un facteur de biotransformation inconnu intervient dans la clairance et le volume de la déséthylamiodarone.

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 minimales, lors du traitement prolongé par l'amiodarone *orale*.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants :

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.

Personnes âgées :

Les essais cliniques menés avec les comprimés de chlorhydrate 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, Fonctions 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 en fonction de la race.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un contenant hermétique, à température ambiante contrôlée , entre 15°C à 30 °C et à l'abri de la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Mylan-Amiodarone en comprimé dosé à 200 mg est présenté sous forme de comprimé rond et plat de couleur rose au bord biseauté, portant l'inscription gravée « AM »|« 200 » d'un côté et la lettre « G » de l'autre. Disponible en flacons de 100 comprimés.

Composition (par comprimé)

Mylan-Amiodarone en comprimé :

Ingrédients médicinaux

Chlorhydrate d'amiodarone (200 mg)

Ingrédients non médicinaux

Monohydrate de lactose 300#

Amidon de maïs

Crospovidone

Povidone

AD&C rouge #40 sur substrat d'aluminium

Talc purifié

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

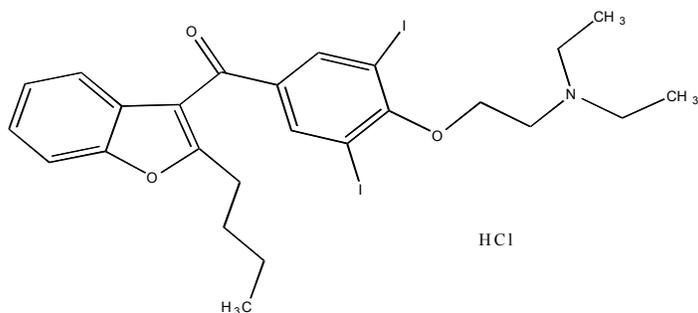
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'amiodarone

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

Formule développée :



Masse moléculaire : 681,8 g/mol

Aspect physique : Poudre cristalline fine, blanche ou presque blanche.

Solubilité
(à 25°C)

- Eau : 0,25 mg/mL
- Éthanol : (96 %) : 30 mg/mL
- Éthanol : (100 %) : 13 mg/mL
- Hexane : 0,0015 mg/mL
- Méthanol : 114 mg/mL
- Dichlorométhane : 294 mg/mL

Valeur du pKa : 6,56

Point de fusion : De 150°C à 163 °C

ESSAIS CLINIQUES

Comparative Biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative à dose unique, à répartition aléatoire et à double insu, de type croisé avec inversion du traitement a été menée auprès de volontaires à jeun recevant MYLAN-AMIODARONE en comprimé à raison de 200 mg et Cordarone® (chlorhydrate d'amiodarone) en comprimé à raison de 200 mg. Les données pharmacocinétiques (fondées sur la mesure de l'amiodarone et de son principal métabolite, la déséthylamiodarone) des deux préparations sont présentées ci-dessous :

Tableau 7 : Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité

Amiodarone (2 x 200 mg comprimé oral) À jeun À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

PARAMÈTRE	TEST : Mylan-Amiodarone		RÉFÉRENCE : CORDARONE [†]		RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %		INTERVALLE DE CONFIANCE À 95%	
	Amiodarone	Déséthyl-amiodarone	Amiodarone	Déséthyl-amiodarone	Amiodarone	Déséthyl-amiodarone	Amiodarone	Déséthyl-amiodarone
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	6 624,40 7 343,0 (49,3)	3 477,51 3 635,7 (28,5)	6 629,31 7 125,5 (38,8)	3 470,49 3 597,3 (25,9)	100,2	100,0	89,7% - 111,9%	91,0% - 109,9%
ASC ₁ (ng.h/mL)	12 029,7 (67,2)	17 737,8 (37,4)	11 352,9 (58,9)	17 655,7 (38,2)	Non calculé	Non calculé	---	---
C _{MAX} (ng/mL)	291,4483 320,647 (47,4)	65,0319 68,025 (29,3)	289,7202 315,893 (45,1)	63,2059 65,442 (25,0)	101,1	102,7	90,2% - 113,9%	94,6% - 112,9%
T _{MAX} * (h)	5,615 (24,2)	25,654 (83,9)	6,038 (41,5)	22,890 (67,0)	S.O.	S.O.	---	---
T _{1/2} * (h)	193,09 (98,8 %)	271,53 (28,6)	148,94 (86,2)	271,40 (26,6)	S.O.	S.O.	---	---

* Moyenne arithmétique (CV %) S.O. = sans objet

[†] Cordarone en comprimé dosé à 200 mg fabriqué par Wyeth-Ayerst Canada a été acheté auprès de Kohlers Distributing de Hamilton, en Ontario.

** Rapport des moyennes géométriques en pourcentage estimé selon la méthode des moindres carrés.

Une étude de biodisponibilité comparative à dose unique, à répartition aléatoire et à double insu, de type croisé avec inversion du traitement a été menée auprès de volontaires non à jeun recevant Mylan-Amiodarone en comprimé à raison de 200 mg et Cordarone® (chlorhydrate d'amiodarone) en comprimé à raison de 200 mg. Les données pharmacocinétiques (fondées sur la mesure de l'amiodarone et de son principal métabolite, la déséthylamiodarone) des deux préparations sont présentées ci-dessous :

Tableau 8 : Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité

Amiodarone (2 x 200 mg comprimé oral) Non à jeun À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

PARAMÈTRE	TEST : Mylan-Amiodarone		RÉFÉRENCE : CORDARONE†		RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %		INTERVALLE DE CONFIANCE À 95%	
	Amiodarone	Déséthyl-amiodarone	Amiodarone	Déséthyl-amiodarone	Amiodarone	Déséthyl-amiodarone	Amiodarone	Déséthyl-amiodarone
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	11 983,35 12 333,10 (25,4)	4 092,7125 4 156,651 (17,7)	11 429,17 11 828,70 (28,4)	4 001,1158 4 066,115 (18,1)	105,0	102,1	100,8% - 109,4%	98,1% - 106,2%
ASC _I * (ng.h/mL)	20 296,10 (31,30)	21 072,00 (21,40)	19 567,00 (38,80)	20 770,20 (24,20)	Non calculé	Non calculé	---	---
C _{MAX} (ng/mL)	808,5882 842,971 (31,4)	73,5981 74,809 (18,3)	775,5732 810,523 (32,2)	72,2935 73,580 (19,1)	104,5	101,8	97.3% - 112.2%	98.7% - 105.0%
T _{MAX} * (h)	4,368 (23,5)	21,962 (52,2)	4,053 (31,4)	24,059 (51,2)	S.O.	S.O.	---	---
T _{1/2} * (h)	277,03 (66,6)	279,389 (26,6)	256,906 (69,5)	261,177 (25,9)	S.O.	S.O.	---	---

*Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

S.O. = sans objet

†Cordarone en comprimé dosé à 200 mg fabriqué par Wyeth-Ayerst Canada a été acheté auprès de Kohlers Distributing de Hamilton, en Ontario.

** Rapport des moyennes géométriques en pourcentage estimé selon la méthode des moindres carrés.

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 1 000 µg) 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 anti-adrénergiques 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) des oreillette et 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/msec 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 μg (en supposant un besoin quotidien normal de thyroxine d'environ 7 μg /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 μ mol/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 la 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 ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg par jour) / durée	Résultats
Souris / NMRI	Orale (gavage)	De 500 à 3 000 / dose unique	La DL ₅₀ de l'amiodarone administrée par voie orale était supérieure à 3 000 mg/kg. Pour des raisons d'ordre technique (viscosité élevée des solutions à des concentrations supérieures à 10 %), la dose la plus élevée qui pouvait être administrée était de 3 000 mg/kg.
Rat / Wistar	Orale (gavage)	500, 750, 1 000, 2 000, 3 000 / dose unique	La DL ₅₀ de l'amiodarone administrée par voie orale était supérieure à 3 000 mg/kg. Aucune mort n'est survenue à la dose la plus élevée.
Chien*	Orale (dans la nourriture)	0, 1 000, 3 000 ou 5 000 dans la nourriture	La DL ₅₀ de l'amiodarone administrée par voie orale était supérieure à 5 000 mg/kg. Aucune mort n'est survenue. Tous les chiens ont vomi dans les six heures suivant l'ingestion. Un chien ayant reçu 5 000 mg/kg a présenté des tremblements 24 heures après l'ingestion du médicament. Ces tremblements ont duré plus de 96 heures et s'accompagnaient d'une paralysie de l'arrière-train.

* Le rapport n'indique pas la race.

**TABLEAU 10 – AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ
CHRONIQUE**

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg par jour) / durée	Résultats
Rat / Wistar	Orale (gavage)	100, 200, 300, 450 ou 600 / 3 semaines*	La DL ₅₀ était de 420 mg/kg.
Rat / Wistar	Orale (gavage)	0, 100, 200, 300, 450 ou 600 / 3 semaines*	La DL ₅₀ était supérieure à 600 mg/kg. Une diminution liée à la dose du poids corporel moyen a été observée à la fois chez les mâles et les femelles.
Rat / Crl BR	Orale (gavage)	10, 19, 37,5, 75 ou 150 / 4 semaines	<p>Le traitement médicamenteux à une dose inférieure ou égale à 37,5 mg/kg n'a provoqué aucun effet indésirable. Aux doses de 75 ou de 150 mg/kg, la santé des animaux s'est détériorée. Une mortalité accrue a été observée à 150 mg/kg. Les examens post-mortem ont révélé que les animaux morts pendant l'étude étaient cachectiques. Une diminution du gain pondéral a été observée chez les animaux des deux sexes à la dose de 150 mg/kg et chez les femelles à la dose de 75 mg/kg; une diminution de la consommation de nourriture a également été notée. Bien qu'aucune modification statistiquement significative de la tension artérielle n'ait été constatée chez les animaux traités, une modification de la fréquence cardiaque a été observée à des doses égales ou supérieures à 37,5 mg/kg. Des augmentations importantes du nombre de neutrophiles et une diminution du nombre de lymphocytes ont été observées dans le groupe recevant la dose élevée. En ce qui concerne les données biologiques, à des doses égales ou supérieures à 75 mg/kg, les taux d'azote uréique sanguin (AUS), de phosphatase alcaline ainsi que de cholestérol total et estérifié (liés à la dose chez les mâles) ont augmenté. Une augmentation du taux de T₄ et une diminution du rapport T₃/T₄ ont été observées aux doses de 75 et de 150 mg/kg.</p> <p>Aux doses de 75 et de 150 mg/kg, une augmentation du poids des poumons et des glandes surrénales et une diminution du poids du thymus, de la prostate, des vésicules séminales, de l'utérus et des ovaires ont été notées. À des doses égales ou supérieures à 37,5 mg/kg, le poids relatif du foie chez les femelles semblait augmenter légèrement. À l'examen macroscopique, la seule observation liée au médicament a été une coloration jaune des ganglions lymphatiques mésentériques chez la plupart des animaux recevant 75 et 150 mg/kg. À l'examen histologique, cette coloration s'est révélée être une accumulation de macrophages spumeux liée à la dose touchant les ganglions lymphatiques mésentériques et s'étendant au foie, à la rate et aux poumons. La corticosurrénale contenait des substances d'aspect lipidique. Une involution modérée du thymus, qui était peut-être liée au stress à ce niveau, a été observée chez les animaux recevant une dose élevée. À l'examen histologique, la glande thyroïde des animaux traités semblait présenter une activité accrue.</p>

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

**TABLEAU 10 – AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ
CHRONIQUE (suite)**

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg par jour) / durée	Résultats
Rat / Fisher 344	Orale (gavage)	Témoin (excipient), 160 / 7 jours**	<p>Au quatrième jour de l'administration du médicament, les animaux traités montraient des signes de toxicité. Ces signes comprenaient une faiblesse accompagnée d'une horripilation, d'une épistaxis et d'un ramollissement des selles. Ces symptômes n'ont montré aucun signe de réversibilité avant le 8^e jour suivant l'arrêt du traitement et ils persistaient souvent jusqu'au 20^e jour. Un animal est mort le 7^e jour du traitement. Au début, le gain pondéral a diminué dans tous les groupes, mais il était revenu à la normale à la fin du traitement.</p> <p>Le poids du foie et des glandes surrénales a également augmenté, mais il est également revenu à la normale 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'administration du médicament. Une diminution marquée du poids du thymus s'est révélée partiellement réversible après 2 semaines et complètement réversible au terme de la 8^e semaine. L'examen macroscopique a révélé une coloration blanche des ganglions lymphatiques mésentériques chez les animaux sacrifiés le 7^e et le 14^e jour. À l'examen histologique, des cellules spumeuses étaient présentes dans les ganglions lymphatiques mésentériques et dans les poumons. Ces modifications ont disparu après une période de récupération d'environ 2 semaines.</p>
Rat / Wistar	Orale (gavage)	Témoin (excipient), 100, 200 ou 300 / 3 mois*	<p>Une augmentation liée à la dose des cas de mortalité a été observée (0 à la dose de 100 mg/kg, 15 % à la dose de 200 mg/kg et 25 % à la dose de 300 mg/kg). Le poids corporel des mâles recevant 200 ou 300 mg/kg a diminué de 19 et de 30 %, respectivement. À la dose de 300 mg/kg, le poids corporel des femelles a diminué de 14 % par rapport à celui des témoins.</p> <p>Le taux d'hémoglobine a diminué légèrement chez les animaux recevant 200 mg/kg et de façon marquée chez ceux recevant 300 mg/kg. À la dose de 300 mg/kg, le rapport entre les lymphocytes circulants et les leucocytes polynucléaires a augmenté pendant l'étude, cette augmentation étant plus marquée chez les femelles. Le taux d'azote uréique sanguin (AUS) a augmenté de façon significative dans les groupes recevant 200 et 300 mg/kg. L'administration du médicament n'a eu aucun effet sur la glycémie.</p> <p>À la dose de 100 mg/kg, aucune lésion microscopique n'a été observée, à l'exception d'une certaine hypertrophie de la glande thyroïde. Les animaux recevant 200 et 300 mg/kg ont présenté une congestion centrolobulaire dans le foie qui était plus marquée dans le groupe recevant la dose élevée. Chez 2 des 14 rats recevant 300 mg/kg, des lésions du myocarde ont été observées.</p>

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

** Le traitement a été suivi par le sacrifice séquentiel de 7 animaux les 11^e, 18^e, 25^e, 39^e, 67^e et 121^e jours de l'étude.

**TABLEAU 10 - AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ
CHRONIQUE (suite)**

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg par jour) / durée	Résultats
Chien / beagle	Orale (capsule)	Témoin (excipient), 100, 200 ou 300 / 3 mois*	<p>Une diminution de 38 % du poids corporel moyen a été observée chez les animaux traités, laquelle était associée à une diminution de la consommation de nourriture. L'un des animaux traités était moribond et a dû être sacrifié en raison de son état cachectique. L'autopsie a révélé une augmentation anormale de la quantité de bile contenue dans la vésicule biliaire et l'intestin. Aucune autre mort n'est survenue pendant l'étude.</p> <p>Une augmentation significative sur le plan clinique des taux d'ALAT (129 %), d'ASAT (300 %) et de LDH (363 %) a été observée chez les animaux traités. Tous les autres paramètres étaient similaires dans les groupes traités et le groupe témoin. Une augmentation des poids absolu et relatif des glandes surrénales et du foie ainsi que l'absence d'un thymus reconnaissable ont été notées chez les chiens traités. Les examens macroscopiques ont révélé une congestion de la muqueuse digestive (principalement dans l'intestin grêle) et la présence d'une quantité anormale de bile dans la vésicule biliaire et (ou) l'intestin chez les animaux traités. L'examen microscopique a montré la présence de cellules spumeuses dans les ganglions lymphatiques mésentériques, la rate et le tissu lymphoïde 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 quoique minime dans n'importe quel tissu particulier.</p>

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

**TABLEAU 10 - AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ
CHRONIQUE (suite)**

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg par jour) / durée	Résultats
Chien / beagle	Orale (dans la nourriture à 0 et 30 mg/kg, en capsule à 150 mg/kg)	Témoin (nourriture), 30 ou 150 / 3 mois*	<p>Aucune mort n'est survenue. À la dose de 150 mg/kg, une intolérance digestive (vomissements, diarrhée et anorexie) a été observée durant le premier mois et demi et de façon intermittente par la suite. Un ptyalisme a été noté tout au long de l'étude. En même temps qu'une épigastralgie, une perte pondérale de 20 % a été observée durant les 40 premiers jours du traitement chez les chiens recevant la dose de 150 mg/kg. Par la suite, le gain pondéral est redevenu normal.</p> <p>À part quelques variations minimales de plusieurs valeurs hématologiques, les paramètres étaient similaires dans le groupe témoin et les groupes traités. Une augmentation liée à la dose de la numération leucocytaire a été observée aux trois intervalles d'échantillonnage ainsi qu'une diminution du taux de polynucléaires neutrophiles pendant le dernier mois dans le groupe recevant la dose élevée.</p> <p>Les données biologiques étaient également similaires chez les animaux traités et les témoins. Chez les animaux recevant 150 mg/kg/jour, le taux d'ALAT a augmenté pendant le premier mois de l'étude mais est revenu à la normale par la suite. Dans le groupe recevant la dose élevée, le taux de phosphatase alcaline a augmenté pendant l'étude mais est demeuré dans les limites de la normale pour cette espèce.</p> <p>Les résultats de l'examen macroscopique post-mortem n'ont rien révélé de notable. Un chien du groupe recevant la dose élevée a présenté une hypertrophie de la glande thyroïde, mais l'examen histopathologique n'a rien montré de particulier. On n'a observé aucune anomalie histopathologique généralisée liée à l'administration du médicament. Toutes les anomalies décelées étaient sans gravité et sont survenues de façon isolée, constituaient des cas isolés ou étaient présentes à la fois chez les animaux traités et les témoins et ne pouvaient être imputées au médicament.</p>
Chien***	Orale (dans la nourriture)	Témoin (nourriture), 30 ou 60 / 9 mois	<p>Un animal témoin est mort durant le premier mois de l'étude et a été remplacé. Aucun signe ni anomalie cliniques évoquant une intolérance digestive n'a été observé chez les animaux recevant l'amiodarone. Le médicament n'a influé ni sur le poids corporel ni sur la consommation de nourriture. La seule anomalie significative observée dans les résultats des analyses de laboratoire a été une hypercholestérolémie liée à la dose. Les examens macroscopiques et histologiques n'ont révélé que des lésions mineures probablement consécutives à une maladie intercurrente. Le poids des organes n'était pas sensiblement différent chez les animaux traités et les témoins.</p>

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

*** Le rapport n'indique pas la race.

**TABLEAU 10 - AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ
CHRONIQUE (suite)**

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg par jour) / durée	Résultats
Cochon*	Orale (dans la nourriture)	Témoin (nourriture), 10, 20, 50 ou 150 / 3 mois	<p>À la dose de 150 mg/kg, les signes cliniques de toxicité comprenaient une ataxie, une hypotonie et l'absence de tout gain de poids. Aucun effet sur l'appétit n'a été observé. Un mois et demi après le début de l'étude, 2 animaux recevant la dose élevée sont morts au moment d'un prélèvement sanguin. Une autopsie a révélé uniquement la présence d'une gastrite et d'ulcères gastriques. Après deux mois et demi, les deux cochons restant qui recevaient la dose élevée ont été sacrifiés <i>in extremis</i>. L'autopsie n'a rien révélé de particulier. Aucune autre mort n'est survenue. Les animaux des autres groupes traités n'ont montré aucun signe de toxicité et le gain pondéral était comparable à celui observé chez les témoins.</p> <p>Les animaux recevant la dose élevée n'ont pas subi d'analyses sanguines en raison de la mort de deux animaux survenue au moment du premier prélèvement sanguin et du mauvais état de santé des deux animaux restants. Chez tous les autres animaux, les résultats se situaient dans les limites de la normale. Dans le cas de nombreuses épreuves cliniques, les valeurs obtenues chez les animaux traités et les témoins étaient similaires.</p> <p>À part la gastrite et les ulcères observés chez les animaux recevant la dose de 150 mg/kg, aucune autre lésion macroscopique n'a été attribuée à l'administration du médicament. Un témoin présentait aussi une gastrite. Sur le plan histologique, les doses de 10, 20 ou 50 mg/kg n'ont produit d'effets toxiques sur aucun des organes examinés. À la dose de 150 mg/kg, des lésions hépatiques et un dysfonctionnement endocrinien (pituitaire, thyroïdien, surrénal) ont été observés chez les cochons traités pendant deux mois et demi. Dans le foie, ces anomalies se caractérisaient par une désorganisation du parenchyme hépatique, une nécrose focale, une sclérose des espaces de Kiernan et la présence de macrophages à pigmentation brune dans les espaces interstitiels.</p> <p>Dans le système endocrinien, la corticosurrénale présentait des grappes de lymphomonocytes et des foyers hémorragiques principalement dans la zone fasciculée. Dans les zones glomérulée et fasciculée de la corticosurrénale, des signes d'hypercorticisme ont été observés. Dans la glande thyroïde, la présence de nombreuses cellules folliculaires plus grosses que la normale et à cytoplasme vacuolaire indiquait une activité accrue. Dans l'hypophyse d'un cochon du groupe recevant la dose de 150 mg/kg, les cellules basophiles étaient plus nombreuses et plus grosses que la normale.</p>
Cochon*	Orale (dans la nourriture)	Témoin (nourriture), 50 / 10 mois	<p>Aucune mort, aucun comportement anormal ni aucun signe clinique de toxicité n'a été signalé. L'augmentation du poids corporel était comparable chez les animaux traités et les témoins. Aucune anomalie n'a été observée en ce qui concerne les résultats des examens hématologiques, biologiques, ophtalmiques et macroscopiques.</p>

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

**TABLEAU 11 – AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ
CHRONIQUE / ÉTUDES DE CANCÉROGÉNÉCITÉ**

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / durée	Résultats
Souris / BGC3F1	Orale (gavage)	0, 5, 16, 50 / 20 mois	<p>Aucun effet d'origine médicamenteuse n'a influé sur le taux de mortalité. Les observations cliniques indésirables consistaient principalement en des traumatismes génito-urinaires consécutifs aux combats entre mâles partageant une même cage ainsi qu'en des masses palpables. Ces masses palpables étaient surtout associées à la présence de néoplasmes. Le gain pondéral et la consommation de nourriture ont augmenté légèrement chez les mâles traités, mais seulement pendant les premiers mois de l'étude; l'effet n'était pas lié à la dose.</p> <p>Une augmentation du poids de la glande thyroïde liée à la dose a été observée chez les animaux des deux sexes. À l'examen macroscopique, une hypertrophie de la glande thyroïde a été notée. À l'examen histopathologique, une augmentation liée à la dose de l'incidence et du degré d'hyperplasie a été observée dans la glande thyroïde des animaux des groupes étudiés. Cependant, les seules tumeurs trouvées dans la glande thyroïde ont été diagnostiquées comme étant des adénomes folliculaires. Ces adénomes se sont développés chez un témoin ainsi que chez quatre animaux recevant la dose élevée et se situaient dans les limites de la normale pour cette espèce à cet âge. Aucune autre modification non néoplasique ou néoplasique associée au traitement n'a été observée. Les autres tumeurs diagnostiquées ont été reconnues comme étant celles qui se développent communément chez la souris. Aucune augmentation de l'incidence de ces tumeurs ni aucune modification de leur caractère biologique n'a été observée chez les animaux traités par rapport aux témoins. En outre, l'examen de frottis sanguins réalisés à l'autopsie n'a montré aucun effet lié au traitement.</p>

**TABLEAU 11 – AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ
CHRONIQUE / ÉTUDES DE CANCÉROGÉNICITÉ (suite)**

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / durée	Résultats
Rat / Sprague-Dawley CD	Orale (gavage)	0, 5, 16, 50 / 104 semaines	<p>Aucun effet n'a influé sur le taux de mortalité. Le traitement médicamenteux administré aux mâles et aux femelles à raison de 16 et de 50 mg/kg/jour a produit des effets peu importants, dont une salivation immédiate après l'administration, une coloration du pelage et une diminution des mouvements de toilette, des mouvements de pédalage des pattes antérieures, une diminution de la consommation de nourriture, une diminution du gain pondéral, une baisse de la numération érythrocytaire ainsi qu'une augmentation des taux de phosphatase alcaline et de cholestérol. Le poids du foie a augmenté très légèrement chez les mâles traités par une dose de 50 mg/kg/jour.</p> <p>À l'examen final, on a observé une incidence accrue de foyers pâles dans les poumons de tous les groupes de mâles traités et des femelles recevant 16 ou 50 mg par jour, une incidence accrue d'hypertrophie de la glande thyroïde chez tous les groupes de mâles traités, une incidence accrue de masses hépatiques chez les mâles recevant 50 mg/kg/jour et une incidence légèrement plus élevée de masses pancréatiques chez les groupes de mâles traités. Chez les mâles recevant 50 mg/kg/jour, le poids du foie était légèrement plus élevé et celui de la glande thyroïde, nettement plus élevé.</p> <p>Une incidence accrue des modifications néoplasiques de la glande thyroïde (kystes sébacés) a été observée dans tous les groupes traités. En général, ces modifications étaient statistiquement significatives dans tous les groupes de mâles, mais seulement dans les groupes de femelles recevant au moins 16 mg/kg/jour. Les modifications non néoplasiques comprenaient des modifications de la glande thyroïde quelle que soit la dose administrée ainsi que des lésions pulmonaires dans tous les groupes de mâles traités et dans les groupes de femelles recevant 16 ou 50 mg/kg/jour. Des modifications des ganglions lymphatiques ont été observées chez les mâles et les femelles recevant 16 ou 50 mg/kg/jour tandis que des lésions générales et thymiques sont apparues chez les mâles recevant 50 mg/kg/jour.</p>

TABLEAU 12 – AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / durée	Résultats
Chien / beagle	Orale (gavage)	0, 12,5, 25, 50, 100 / 12 mois, plus une période de récupération de 3 mois	<p>Des morts et des signes cliniques indésirables (troubles de l'équilibre et de la locomotion, vomissements, diarrhée, tremblements) ont été observés à des doses égales ou supérieures à 25 mg/kg/jour. Des anomalies à l'électrocardiogramme sont apparues aux doses de 50 et de 100 mg/kg/jour. À des doses égales ou supérieures à 25 mg/kg/jour, une dyslipidose se caractérisant par la présence de cellules spumeuses a été observée dans les ganglions lymphatiques et les poumons. À la dose de 25 mg/kg/jour, les lésions pulmonaires semblaient totalement réversibles après 3 mois sans traitement. La dyslipidose pourrait être liée à l'augmentation des taux de cholestérol total et de cholestérol estérifié (sans aucune modification du rapport entre les deux), ainsi qu'à une augmentation modérée mais non uniforme des taux de triglycérides et de phospholipides. Un syndrome de malabsorption est apparu chez certains animaux recevant la dose de 100 mg/kg/jour. Ce syndrome se caractérise par une diarrhée, des vomissements, une anorexie, une perte pondérale et une atrophie partielle ou subtotales des villosités jéjunales s'accompagnant de cellules spumeuses observées à l'examen histologique.</p> <p>Les altérations de la fonction thyroïdienne se caractérisaient par une augmentation du taux de T₄ à des doses égales ou supérieures à 12,5 mg/kg/jour sans variation du taux de T₃ ni du poids de la thyroïde. Aucune modification pathologique de cet organe n'a été imputée au traitement médicamenteux. L'augmentation du taux de T₄ était réversible à la fin de la phase de récupération. Des effets indésirables peu importants, comme une cholostase, et des modifications non spécifiques, comme une régression ou une disparition du thymus, une amyotrophie et une altération de la spermatogenèse chez les mâles ont également été observés aux doses de 50 et de 100 mg/kg/jour.</p>

Effets toxiques sur la reproduction

Des études de toxicologie de la reproduction ont été menées sur l'amiodarone administrée par voie orale. Le médicament a été administré par gavage à des souris, des rats et des lapins. De plus, le risque d'effets mutagènes a été évalué dans des études où l'on utilisait une préparation administrée par voie orale.

TABLEAU 13 – AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE REPRODUCTION

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / durée	Résultats
Souris / NMRI	Orale (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100 / du 1 ^{er} au 15 ^e jour de la gestation	Le traitement médicamenteux n'a pas causé de malformations fœtales chez la souris. Cependant, on a observé une diminution de la taille des portées manifestement d'origine médicamenteuse attribuable à une augmentation du nombre de résorptions. D'après les résultats de cette étude, on a conclu que l'amiodarone était embryotoxique chez la souris. Comme les signes de toxicité maternelle n'étaient pas relevés dans cette étude, on ne peut rien avancer au sujet de l'association entre les toxicités maternelle et fœtale.
Souris / Charles River	Orale (gavage)	0 (témoin : excipient), 5, 50 ou 100 / du 1 ^{er} au 16 ^e jour de la gestation; 50 mg/kg dans un groupe supplémentaire / du 6 ^e au 16 ^e jour de la gestation	Le traitement médicamenteux (50 mg/kg) administré du 6 ^e au 16 ^e jour de la gestation n'a pas semblé avoir d'effet toxique sur le fœtus. Aux doses de 5, de 50 et de 100 mg/kg administrées du 1 ^{er} au 16 ^e jour de la gestation, le médicament n'a pas diminué le nombre d'ovo-implantations ni causé de malformations fœtales. L'étude n'a démontré aucun effet tératogène chez la souris.
Rat /OFA / Sprague-Dawley	Orale (gavage)	Témoin : excipient, 10, 30, 60 ou 90 / <i>Mâles</i> – 64 jours avant l'accouplement et pendant toute la période d'accouplement. <i>Femelles</i> – 64 jours avant l'accouplement, pendant toute la période d'accouplement et la gestation et jusqu'au sacrifice de l'animal le 21 ^e jour du post-partum.	Il n'y a eu aucun effet sur la survie de la génération F ₀ , sur les observations cliniques ni sur celles du post-partum. Une légère diminution du gain pondéral des femelles recevant 60 mg/kg a été observée à partir de la 8 ^e semaine tandis qu'une diminution du gain pondéral des femelles recevant 90 mg/kg a été constatée pendant toute la période d'accouplement et de gestation. Cette diminution pourrait être la conséquence de la nette diminution du poids et de la taille des portées dans ces groupes. Chez les mâles, le gain pondéral a très légèrement diminué uniquement à la dose la plus élevée. La consommation de nourriture était similaire dans tous les groupes. Aucun effet n'a été observé sur les cycles œstraux ni sur l'intervalle précoïtal. Cependant, l'index de fécondité a diminué considérablement dans le groupe recevant la dose de 90 mg/kg. Le traitement médicamenteux n'a eu aucun effet indésirable sur la mise bas, bien qu'une femelle du groupe recevant 60 mg/kg soit morte subitement après avoir mis bas 9 fœtus vivants. Pendant la période de lactation, le gain pondéral moyen des femelles a considérablement diminué pendant les 10 premiers jours dans le groupe recevant la dose la plus élevée; dans les autres groupes, la prise de poids était normale. Aucune anomalie d'origine médicamenteuse n'a été observée chez la progéniture. La viabilité postnatale a diminué dans le groupe recevant la dose de 90 mg/kg. La croissance et le développement fonctionnel de la progéniture étaient similaires dans tous les groupes, sauf dans celui recevant la dose de 90 mg/kg où la progéniture a présenté une diminution marquée du gain pondéral du 1 ^{er} au 10 ^e jour du post-partum, mais pas par la suite. L'autopsie finale des adultes et des petits qui n'ont pas été choisis pour poursuivre l'étude n'a révélé aucune anomalie liée au traitement. Le développement fonctionnel des organes des sens (ouïe et vision) et des réflexes des petits était comparable dans tous les groupes traités et dans le groupe témoin, tout comme le gain pondéral à partir du 40 ^e jour du post-partum et les cycles œstraux du 80 ^e au 100 ^e jour du post-partum.

**TABLEAU 13 – AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE REPRODUCTION
(suite)**

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / durée	Résultats
Rat / Wistar	Orale (gavage)	Témoin (eau) et 200 / du 1 ^{er} au 21 ^e jour de la gestation	<p>Les femelles traitées par le médicament ont présenté des anomalies à l'examen physique (apathie, pelage hérissé et terne) ainsi qu'une diminution du gain pondéral. Une conjonctivite et une suppuration nasale sanguinolente ont été observées chez plusieurs des rats traités. Six (6) des 30 rats traités sont morts pendant l'étude. Ces animaux présentaient des macérations des viscères abdominaux et une entérite grave. Si l'on exclut les morts, le pourcentage d'accouplements réussis était comparable dans le groupe traité et le groupe témoin.</p> <p>Le traitement médicamenteux (200 mg/kg) a été associé à une embryotoxicité. Le nombre de résorptions exprimé en pourcentage des gestations ou en pourcentage des ovo-implantations a nettement augmenté dans le groupe traité par rapport à celui observé dans le groupe témoin. Le pourcentage de femelles ayant produit des fœtus présentant des malformations importantes ainsi que le pourcentage de fœtus présentant des malformations importantes a augmenté dans le groupe traité. Cependant, compte tenu du nombre limité de portées viables issues des rates traitées, on ne peut tirer aucune conclusion sur les effets tératogènes du médicament. Le poids moyen des fœtus du groupe traité était aussi légèrement moins élevé que celui des fœtus du groupe témoin.</p>
Rat / Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0 (témoin : eau), 10, 30 ou 90 / 64 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement et du 1 ^{er} au 19 ^e jour de la gestation (femelles seulement)	<p>Avant l'accouplement, les animaux traités ne présentaient aucune modification du comportement, de la consommation de nourriture ou des cycles œstraux. Le gain pondéral moyen a diminué légèrement chez les femelles recevant 90 mg/kg. Bien que sept morts soient survenues pendant la période précédant l'accouplement, aucune n'a été considérée comme étant liée au traitement par l'amiodarone. La période d'accouplement était généralement plus courte dans les groupes traités que dans le groupe témoin, mais cette différence n'était pas significative. Une nette augmentation du nombre d'accouplements stériles a été observée dans le groupe recevant 90 mg/kg.</p> <p>La diminution du nombre de corps jaunes et d'ovo-implantations chez les mères recevant la dose la plus élevée pourrait expliquer en partie la diminution du taux de fécondité. Comme une ou deux mères dans chaque groupe traité ont perdu toute leur portée en raison des résorptions fœtales et qu'aucune mère n'a perdu la sienne dans le groupe témoin, le pourcentage de résorptions fœtales était plus élevé dans les groupes traités que dans le groupe témoin. Si l'on ne tient pas compte de ces portées perdues, aucune augmentation significative des résorptions fœtales n'est survenue dans aucun des groupes traités.</p> <p>Aucun effet tératogène n'a été observé. Le nombre de fœtus présentant des anomalies peu importantes (le plus souvent une ossification incomplète du squelette) était considérablement plus élevé dans les groupes traités que dans le groupe témoin. Cependant, ces anomalies étaient surtout le résultat d'un retard de croissance fœtale, un phénomène réversible qui ne reflète pas l'existence d'un véritable effet tératogène. Par conséquent, on a conclu que l'amiodarone n'avait aucun pouvoir tératogène chez le rat.</p>

**TABLEAU 13 – AMIODARONE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE : ÉTUDES DE REPRODUCTION
(suite)**

Espèce / souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / durée	Résultats
Rat / Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0 (témoin : excipient), 10, 30 ou 90 / du 14 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour du post-partum	<p>Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé et aucun rat n'est mort. Une diminution du gain pondéral moyen a été observée chez les mères à partir du 16^e jour de la gestation dans le groupe de traitement recevant la dose de 90 mg/kg. Aucune différence en ce qui trait au gain pondéral n'a été notée pendant la lactation. La durée de la gestation n'a pas changé et le traitement par l'amiodarone n'a pas influé sur la mise bas. La taille moyenne des portées et le rapport des sexes étaient comparables dans les groupes traités et dans le groupe témoin. Le poids moyen des fœtus a diminué de façon significative (18 % moins élevé que chez les témoins) seulement chez les animaux recevant la dose de 90 mg/kg. Cette différence s'est accrue le 4^e et le 10^e jour après la naissance (- 29 % et - 31 %, respectivement), mais est demeurée stable par la suite. Même si le nombre de petits nés des femelles traitées de ce groupe était le même que dans le groupe témoin, la mortalité néonatale était plus élevée. Parmi ces petits qui n'ont pas survécu, un tiers sont morts entre la naissance et le 4^e jour et les deux tiers restants, entre le 4^e jour et le sevrage.</p> <p>L'autopsie n'a révélé aucune anomalie liée à la prise du médicament chez aucun des petits sacrifiés le 21^e jour. Un petit issu du groupe recevant la dose de 10 mg/kg présentait une agénésie de la patte postérieure droite et une queue courte.</p>
Rat / Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100 / du 1 ^{er} au 15 ^e jour de la gestation	Le traitement médicamenteux n'a eu aucun effet toxique sur les fœtus des rats recevant des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Le rapport entre le nombre de fœtus vivants menés à terme et le nombre d'ovo-implantations n'était pas sensiblement différent dans les groupes traités et dans le groupe témoin. Aucun des fœtus examinés ne présentait de malformations externes ni d'anomalies microscopiques ou squelettiques.
Lapin / Lièvre belge	Orale (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100 / du 1 ^{er} au 18 ^e jour de la gestation	Ni le nombre d'ovo-implantations ni le nombre de fœtus vivants observés au moment du sacrifice ne semblaient varier dans les groupes traités et dans le groupe témoin. Dans les groupes recevant la dose faible et la dose modérée, le nombre de résorptions était plus élevé que dans le groupe témoin, mais plus faible que dans le groupe recevant la dose élevée. Le traitement médicamenteux n'a pas influé sur la fécondité des animaux. L'examen des fœtus n'a révélé aucune malformation.

TABLEAU 14 – ÉTUDES DE MUTAGÉNICITÉ

Étude	Épreuve	Concentrations	Conclusions
Test d'Ames	Souches témoins de <i>S. typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	Non précisée	Aucun signe de pouvoir mutagène en présence ou en l'absence de S-9.
Inductest	Souches bactériennes GY5027 GY4015	Non précisée	À des concentrations approchant les niveaux toxiques (environ 100 microgrammes/boîte), aucune augmentation de lyse spontanée n'a été observée.
Test du micronoyau	Souris / Charles River	50, 100, 225 mg/kg (chaque animal a reçu 2 injections intrapéritonéales administrées sur une période de 24 heures).	Le traitement médicamenteux n'a entraîné aucune augmentation du nombre de micronoyaux par 200 érythrocytes polychromes.

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. Cordarone Product Monograph. T.M. Sanofi-Synthelabo Pfizer Canada Inc., Date of Révision : le 18 février 2016. Numéro de Contrôle : 189723.
4. 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.
5. 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.
6. Controlled Clinical Trials on Cordarone Intravenous. Données consignées au dossier. Wyeth-Ayerst Canada Inc.
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. Feiner LA, Younge BR, Kazmier FJ, Stricker BH, Fraunfelder FT, Optic neuropathy and amiodarone therapy. *Mayo Clinic Proceed* 1987; 62:702-17.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:1061-9.
16. 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.
17. 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.
18. Gittinger JW, et al. Papillopathy caused by amiodarone. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:349-51.
19. Green HL, et al. The efficacy of amiodarone in the treatment of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31:319-54.
20. 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.
21. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions and updates. 6th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989, p.2.
22. Harris L, Roncucci R, editors. Amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, clinical effects, Paris: MEDSI, Medicine and Sciences Internationales, 1986.
23. Harris L, McKenna WJ, Holt DW, et al. Renal elimination of amiodarone and its desethyl metabolite. *Postgrad Med J* 1983; 59:440-2.
24. Harris L, et al. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983; 106:916.
25. Harrison RF, Elias E. Amiodarone-associated cirrhosis with hepatic and lymph node granulomas. *Histopathology* 1993; 22:80-2.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas P, et al. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepato-gastroenterol* 1991; 38:71-4.
31. Kay GN, et al. Fatal postoperative amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Cardiol* 1988; 62:490-2.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Kupferschmid JP, et al. Amiodarone-induced complications after cardiac operation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thoracic Surg* 1989; 48:359-64.
36. Laurent M, Betremieux P, Biron Y, LeHelloco A. Neonatal hypothyroidism after treatment by amiodarone during pregnancy. *Am J Cardiol* 1987; 60(10):942.
37. Leak D, Eydt JN. Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. *Arch Intern Med* 1979; 139:425-8.
38. Lee TH, Friedman PL, Goldman K, et al. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am Heart J* 1985; 109:163-4.
39. Liberman BA, et al. Anaesthesia and amiodarone. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:629-37.

40. 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.
41. Lohman JJHM, et al. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33:645-646.
42. Lopez A, Lopez AM, Jimenez SF, et al. Acute intracranial hypertension during amiodarone infusion. *Crit Care Med* 1985; 13:688-9.
43. Martin WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11:131-8.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Morelli S, Guido V, Marziio P, et al: Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991;78:291-4.
49. 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.
50. Murphy MT. What internist should know about amiodarone. *Cleveland Clin. J Med* 1998; 65:159-66.
51. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung: Pathologic findings in clinical toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18:349-54.
52. Nattel S, Talajic M, Fermini B, Roy D. Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationship between them. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3:266-80.

53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Singh BN. Amiodarone: The expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin. Cardiol*; 1997; 20; 608-18.
61. Tatro D, Drug Interaction Facts. Facts and Comparisons; 2001; 20-22.
62. Touboul P, Atallah G, Kirkorian G. Effect of intravenous amiodarone in patients with intraventricular conduction disorders. *Eur Heart J* 1982; 3:546-52.
63. 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.
64. Van Dyck M, et al. Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery ? *Acta Anaesthesiologica Belg* 1988; 39:3-10.
65. 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.

66. Zaremski D, et al. Impact of rifampin on serum amiodrone concentrations in a patient with congenital heart disease. *Pharmacotherapy* 1999; 19(2):249-251.
67. Données consignées au dossier (Protocol 0585B1-104-CA). Study of the Relative Bioavailability of Amiodarone (Cordarone) Oral Tablets in Healthy Subjects in a Fed and A Fasting State.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Pr MYLAN-AMIODARONE
(comprimés de chlorhydrate d'amiodarone)
200 mg**

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

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

Effets de ce médicament :

- Votre médecin vous a prescrit MYLAN-AMIODARONE pour rétablir ou maintenir un rythme cardiaque normal.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas MYLAN-AMIODARONE si vous êtes allergique au médicament ou 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 MYLAN-AMIODARONE si vous présentez une hépatite, des problèmes de thyroïde ou une maladie pulmonaire (certains troubles pulmonaires).

Ingrédient médicamenteux :

MYLAN-AMIODARONE se présente en comprimés dosés à 200 mg de chlorhydrate d'amiodarone comme ingrédient actif.

Ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux de MYLAN-AMIODARONE sont les suivants : monohydrate de lactose 300#, amidon de maïs, crospondone, povidone, AD&C rouge #40 sur substrat d'aluminium, talc purifié, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Formes posologiques :

MYLAN-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone en comprimé) dosé à 200 mg est disponible sous forme de comprimé administré par voie orale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- MYLAN-AMIODARONE n'est destinée 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, MYLAN-AMIODARONE peut aggraver l'arythmie ou la déclencher.
- Une atteinte hépatique est fréquente avec MYLAN-AMIODARONE; elle est généralement bénigne, mais peut être grave, **mortelle même**, dans certains cas.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-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 le devenir;
- 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 MYLAN-AMIODARONE

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

- MYLAN-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 MYLAN-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.
- MYLAN-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.

- La prise de **MYLAN-AMIODARONE** peut causer une perte de la vision ou d'autres troubles visuels tels que des halos ou une vision floue.
- La prise de **MYLAN-AMIODARONE** peut aussi causer des symptômes de lésions nerveuses (neuropathie périphérique) tels que des douleurs, des sensations de brûlures ou des engourdissements.
- La prise de **MYLAN-AMIODARONE** peut entraîner 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 MYLAN-AMIODARONE incluent :

Azoles
Bêtabloquants (p. ex. propranolol)
Inhibiteurs calciques (p. ex. vérapamil)
Agents hypocholestérolémiants (p. ex. simvastatine, atorvastatine)

Azoles
Bêtabloquants (p.ex. propranolol)
Inhibiteurs calciques (p.ex. vérapamil)
Agents hypocholestérolémiants (p.ex. simvastatine, atorvastatine)

Cimétidine
Dabigatran
Digoxine
Fentanyl
Fluoroquinolone
Antibiotiques macrolides
Procainamide

Cholestyramine
Cyclosporine
Digitale
Disopyramide
Flécaïnide
Lidocaïne
Phénytoïne

Inhibiteurs de la protéase (p.ex. indinavir)
Quinidine
Sofosbuvir (seul ou en association avec d'autres médicaments antiviraux pour traiter l'hépatite C, comme le daclatasvir, le siméprévir, le lédispasvir)
Warfarine

Le jus de pamplemousse et les préparations médicinales de millepertuis peuvent aussi avoir des interactions avec MYLAN-AMIODARONE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle pour adultes :

- Il est important de prendre **MYLAN-AMIODARONE** en suivant exactement les instructions de votre médecin.
- Ne jamais augmenter ni diminuer la dose de **MYLAN-AMIODARONE** prescrite, sauf sur indication de votre 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 **MYLAN-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 en cas de surdose

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.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

- Vous pouvez éprouver des effets secondaires pendant le traitement par **MYLAN-AMIODARONE**.

Selon l'expérience en Amérique du Nord avec le traitement oral par chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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 chlorhydrate d'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 d'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 **MYLAN-AMIODARONE**).

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
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	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
cardiaque irrégulier, « cœur galopant »		
Anomalies de la coagulation, nombreuses ecchymoses (« bleus »), facilité à saigner (p. ex. lors du brossage de dents)	√	
Troubles visuels (halos ou vision floue), difficultés à voir	√	
Vomissements, douleurs abdominales, diarrhée	√	
Dermatite solaire / photosensibilité (la peau devient sensible aux rayons solaires)	√	
Paresthésies (sensation de picotement, de brûlure ou de fourmillement sur la peau) et neuropathies périphériques motrice ou sensitive (p. ex., faiblesse musculaire)	√	
Troubles cognitifs (p. ex., confusion, incapacité à se concentrer)	√	
Maladies du foie (coloration jaune de la peau ou de la conjonctive de l'oeil, douleur abdominale ou vomissements)	√	
Alopécie (perte des cheveux)	√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de MYLAN-AMIODARONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

- Garder le flacon bien fermé.
- Le conserver à une température entre 15°C à 30 °C.
- Le tenir à l'abri de la lumière.
- Le garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- 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, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

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

Ce document peut être consulté à l'adresse: www.mylan.ca.

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-800-575-1379.

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : le 14 avril 2016



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca

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