

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection  
50 mg/mL

Solution stérile pour perfusion intraveineuse  
Ampoules de 3 mL et de 6 mL

Norme de Pfizer

Agent antiarythmique

Pfizer Canada inc.  
17300 autoroute Transcanadienne  
Kirkland, Québec  
H9J 2M5

Date de révision:  
le 19 septembre 2018

N° de contrôle: 219346

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	24
SURDOSAGE.....	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	33
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	33
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>34</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
ESSAIS CLINIQUES .....	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
MICROBIOLOGIE.....	38
TOXICOLOGIE.....	38
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>60</b>

# **Pr**CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection

50 mg/mL

Solution stérile pour perfusion intraveineuse

Ampoules de 3 mL et de 6 mL

Agent antiarythmique

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Excipients</b>
Intraveineuse	Solution, 50 mg/mL	Alcool benzylique  Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les <b>FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT.</b>

### **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 le chlorhydrate d'amiodarone doit être amorcé en milieu hospitalier.

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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.

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est indiqué pour amorcer le traitement de la tachycardie ventriculaire instable sur le plan hémodynamique et de la fibrillation ventriculaire fréquemment récurrentes, documentées et menaçant la vie chez les patients réfractaires à tout autre traitement. En outre, l'amiodarone intraveineuse peut être utilisée pour traiter les patients

souffrant de TV/FV pour qui l'amiodarone **orale** est indiquée, mais qui ne peuvent pas prendre une médication **orale** (voir la monographie pour l'amiodarone **orale**). Pendant ou après le traitement à l'amiodarone intraveineuse, les patients peuvent être transférés au traitement à l'amiodarone **orale**.

Il y a lieu d'employer Chlorhydrate d'amiodarone pour injection dans le traitement aigu jusqu'à ce que les arythmies ventriculaires du patient soient stabilisées. Dans la plupart des cas, il sera nécessaire de poursuivre le traitement pendant 48 à 96 heures, mais l'administration intraveineuse de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection peut être étendue sur de plus longues périodes au besoin.

### **Personnes âgées (plus de 65 ans)**

Les essais cliniques menés avec l'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**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des constituants de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, et en présence de choc cardiogénique, de dysfonctionnement sinusal sévère 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).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

L'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 l'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, l'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 l'amiodarone qu'avec de nombreux autres agents utilisés chez cette population, les effets sont prolongés lorsqu'ils surviennent.

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

La complexité de l'administration efficace et sécuritaire de l'amiodarone pose en soi un risque important aux patients. Ceux qui présentent les arythmies indiquées doivent être hospitalisés pendant l'administration de la dose de charge de l'amiodarone, et la réponse se fait en général attendre au moins une semaine, habituellement deux ou plus. Puisque l'absorption et l'élimination sont variables, le choix de la dose d'entretien est difficile, et il n'est pas inhabituel d'avoir à augmenter la posologie ou à interrompre le traitement. Dans une étude rétrospective portant sur 192 patients atteints de tachyarythmies ventriculaires, on a dû diminuer la dose chez 84 d'entre eux et interrompre au moins temporairement le traitement chez 18 autres en raison d'effets indésirables, et dans plusieurs séries on a signalé l'interruption du traitement pour ce motif dans 15 à 20 % des cas, en général. On ne peut pas prédire le moment auquel une arythmie menaçant le pronostic vital et maîtrisée dans le passé se manifestera 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 l'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 l'amiodarone n'est pas efficace; il y a toujours un risque d'interaction avec le traitement suivant quel qu'il soit.

### **Généralités**

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. Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 l'amiodarone, et qui ont accès à des moyens permettant une surveillance adéquate de l'efficacité et des effets indésirables du traitement (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Aucune étude n'a été menée sur le pouvoir cancérigène de l'amiodarone administrée par voie intraveineuse. Cependant, l'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.

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.

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec l'amiodarone par voie intraveineuse. Cependant, 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. Malgré l'allongement de l'intervalle QT qu'il entraîne, l'amiodarone est peu susceptible d'occasionner des torsades de pointes. Bien que l'allongement de l'intervalle QTc soit fréquemment survenu chez les patients recevant de l'amiodarone 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 du chlorhydrate d'amiodarone étant donné la

---

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

possibilité d'une nouvelle arythmie ou de l'exacerbation de l'arythmie. L'administration d'amiodarone IV 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 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**

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.

Pendant le traitement avec l'amiodarone par voie intraveineuse, la bradycardie doit être traitée soit par le ralentissement du débit de perfusion, soit par l'arrêt du traitement. Chez certains patients, la pose d'un stimulateur cardiaque est nécessaire. Malgré de telles mesures, la bradycardie a été progressive et mortelle chez 1 patient (< 1 %) pendant les essais cliniques contrôlés. Les patients ayant une prédisposition connue à la bradycardie ou à un bloc AV doivent être traités avec l'amiodarone par voie intraveineuse là où un stimulateur cardiaque temporaire est disponible.

### **Bradycardie sévère**

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

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

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

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

### **Hypotension**

L'hypotension est l'effet indésirable le plus fréquemment observé durant le traitement par l'amiodarone i.v.; elle est peu fréquente (< 1 %) avec l'emploi du chlorhydrate d'amiodarone par voie orale. Lors d'études cliniques, l'hypotension est survenue comme réaction indésirable chez 288 (16 %) des 1 836 sujets traités par l'amiodarone i.v. Une hypotension cliniquement significative a été observée le plus souvent au cours des premières heures de perfusion; elle n'était pas reliée à la dose mais apparemment à la vitesse de perfusion. Dans un groupe réunissant 814 sujets, l'hypotension a nécessité l'arrêt temporaire du traitement par l'amiodarone i.v. chez 3 % des sujets et l'arrêt définitif chez 2 % de plus des sujets. Dans certains cas, l'hypotension peut être réfractaire et aboutir au décès du patient.

### **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.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Hypo- ou hyperthyroïdie néonatale**

L'administration 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 Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est prescrit à une femme enceinte ou si une patiente devient enceinte durant son traitement par Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, il faut la mettre au courant des risques possibles pour le fœtus.

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

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

### **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 de l'amiodarone par voie **orale** doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe éventuel de lésion hépatique en évolution.

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

Si l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques excède le triple ou le double des valeurs normales chez un patient dont les taux de base sont élevés, il y a lieu d'envisager l'arrêt de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection. Lors d'études cliniques, environ 54 % des patients recevant de l'amiodarone i.v. affichaient au départ une élévation des taux d'enzymes hépatiques, et cette augmentation était cliniquement significative chez 13 % d'entre eux. Chez 81 % des patients pour lesquels des données initiales et en cours de traitement étaient disponibles, les taux d'enzymes hépatiques élevés ont accusé une amélioration au cours du traitement ou n'ont pas changé par rapport aux valeurs de départ. Des anomalies des taux d'enzymes hépatiques ne constituent pas une contre-indication au traitement.

De rares cas de nécrose hépatocellulaire mortels ont été signalés à la suite du traitement par de l'amiodarone i.v. Deux patients, l'un âgé de 28 ans et l'autre de 60, ont reçu une perfusion initiale de 1 500 mg sur une période de 5 heures, taux bien plus élevé que celui recommandé. Les deux patients ont développé une insuffisance hépatorénale dans les 24 heures suivant l'application du traitement par l'amiodarone i.v. et sont décédés respectivement le 14<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> jour. Étant donné que ces deux cas de nécrose hépatique étaient peut-être attribuables à la rapidité de la perfusion et que

---

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

l'hypotension est reliée à ce facteur, *la vitesse initiale de perfusion doit faire l'objet d'une surveillance attentive et ne doit pas dépasser celle que l'on recommande.*

## **Appareil respiratoire**

### **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 de l'amiodarone **orale** à la suite, ou non, d'un traitement intraveineux. Les observations comprenaient : infiltrats ou masses pulmonaires visibles à la radiographie, hémorragie alvéolaire pulmonaire, épanchement pleural, bronchospasme, respiration sifflante, fièvre, dyspnée, toux, hémoptysie et hypoxie. Certains cas ont évolué jusqu'à l'insuffisance respiratoire ou le décès, voire les deux.

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

La toxicité pulmonaire de l'amiodarone semble résulter d'effets toxiques indirects ou directs comme le sont la pneumopathie par hypersensibilité (y compris la pneumonie à éosinophiles) ou la pneumopathie interstitielle ou alvéolaire, qui se développent chez une fraction atteignant 10 à 17 % des patients atteints d'arythmies ventriculaires et traités par des doses d'environ 400 mg/jour. 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 l'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 l'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 le traitement par Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 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 le traitement par Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 le traitement par Chlorhydrate d'amiodarone pour injection ou, du moins, en diminuer la posologie. Il arrive que cette dernière pneumopathie régresse après une diminution de la posologie de l'amiodarone et l'administration de stéroïdes. Dans certains cas, la reprise de l'amiodarone à une dose réduite n'a pas occasionné de récurrence, mais dans d'autres cas (peut-être en raison d'une atteinte alvéolaire sévère), les lésions pulmonaires étaient irréversibles.

Lors d'études cliniques, une (1) patiente seulement sur plus de 1 000 patients traités par l'amiodarone i.v. a développé une fibrose pulmonaire. Cet état a été diagnostiqué trois mois après le traitement par l'amiodarone i.v., période durant laquelle la patiente avait reçu de l'amiodarone **orale**. Il faut cesser le traitement par l'amiodarone i.v. chez tout patient présentant un diagnostic de fibrose pulmonaire.

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

## **Peau**

### **Réactions bulleuses sévères**

#### **Amiodarone par voie intraveineuse et par voie orale**

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 Chlorhydrate d'amiodarone pour injection.

## **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, Système endocrinien et métabolisme Hypo- ou hyperthyroïdie néonatale**), l'amiodarone a causé une variété d'effets indésirables chez l'animal.

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

survenus aux doses de 10 mg/kg et plus. Aucune preuve d'embryotoxicité n'a été décelée à la dose de 5 mg/kg et aucun cas de tératogénicité n'a été observé à quelque dose que ce soit.

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

### **Emploi durant le travail et l'accouchement**

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

### **Femmes qui allaitent**

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

### **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.

De rares cas d'arrêt cardiaque, d'arythmies potentiellement mortelles et d'hypotension ont été signalés chez des nouveau-nés et des nourrissons qui ont reçu de l'amiodarone après la naissance.

Les informations suivantes sont fournies afin d'aider le médecin qui juge que la maladie critique d'un patient d'âge pédiatrique et sa résistance au traitement rendent nécessaire l'utilisation de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection. Dans une étude menée auprès de 26 patients âgés de 6 semaines à 29 ans (avec une moyenne de 13 ans), une dose de chlorhydrate d'amiodarone de 5 mg/kg/jour, deux fois par jour (10 mg/kg/jour) a été administrée pendant 10 jours; la dose d'entretien moyenne ultérieure de chlorhydrate d'amiodarone par voie **orale** était de 7,5 mg/kg/jour (intervalle de 2,5 à 21,5 mg/kg/jour).

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection et Amiodarone seringue contiennent de l'**alcool benzylique** comme agent de conservation. Il y a eu des constats de « syndrome de respiration haletante » fatal chez les nouveau-nés (enfants de moins de un mois) après l'administration de solutions intraveineuses contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Les manifestations de la maladie comprennent : une acidose métabolique, une détresse respiratoire, une respiration haletante, un dysfonctionnement du système nerveux central, des

convulsions, des hémorragies intracrâniennes, une hypoactivité, une hypotonie, un collapsus cardiovasculaire et la mort.

L'amiodarone peut libérer des **plastifiants** tels que le DEHP [di- (2-ethylhexyle) phtalate], des tubes à perfusion intraveineuse (y compris les tubes en PVC). Le degré de lessivage augmente lors de la perfusion intraveineuse d'amiodarone à des concentrations plus élevées et à des débits inférieurs à ceux qui sont prévus dans le DOSAGE ET ADMINISTRATION. Le DEHP est utilisé dans la fabrication de divers dispositifs médicaux en plastique, généralement pour en augmenter la flexibilité.

Compte tenu des données provenant d'études animales, on craignait que l'exposition au DEHP puisse nuire au développement de l'appareil reproducteur mâle aux stades de développement fœtal, nourrisson et tout-petit si l'exposition à ces stades immatures est plusieurs fois plus élevée que chez les adultes, une situation qui pourrait être associée à des procédures médicales intensives telles que celles qui sont utilisées chez les nourrissons gravement malades. Bien que, lors d'une administration par voie orale, une dose sans effet nocif (DSEN) a été identifiée chez les rats sexuellement matures (3,7 à 14 mg/kg/jour), aucune DSEN n'a été identifiée chez les rats en phase postnatale. L'exposition maximale prévue au DEHP suivant l'administration d'amiodarone par voie intraveineuse en pédiatrie a été calculée à environ 1,9 mg/kg par jour pour un enfant de 3 kg, ce qui donne une marge de sécurité comprise entre deux et sept fois.

### **Personnes âgées (plus de 65 ans)**

Les essais cliniques menés avec l'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**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 :

#### *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 l'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 sévère ou prolongée ou lors d'un traitement diurétique concomitant. Il faut en outre faire

preuve de prudence lors de l'administration simultanée de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection avec des médicaments susceptibles de déclencher une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

#### *Augmentation des taux d'enzymes hépatiques*

Chez les patients souffrant d'arythmies potentiellement mortelles, le risque éventuel de lésions hépatiques doit être pesé par rapport à l'avantage éventuel du traitement par l'amiodarone. Toutefois, les patients traités par l'amiodarone **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.

#### *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 Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 l'amiodarone inhibe le déclenchement habituel des arythmies par la stimulation électrique programmée (pourcentage qui varie largement dans les diverses séries, allant de moins de 10 % à près de 40 %, peut-être en raison de critères de stimulation différents), le pronostic a été presque uniformément excellent, avec des taux de récurrence très faibles (tachycardie ventriculaire ou mort subite). La question est moins claire lorsque le traitement par l'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 pour injection 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 symptômes sévères, observation que l'on a déclarée être en corrélation avec une meilleure survie mais non avec de plus faibles taux de

récidive. 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 de l'amiodarone, tout comme pour d'autres agents, le médecin qui prescrit Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 Chlorhydrate d'amiodarone pour injection puisqu'ils dépendent de l'arythmie particulière traitée, des critères de succès utilisés, de la cardiopathie sous-jacente, du nombre de médicaments essayés avant de recourir à l'amiodarone, de la durée du suivi, de la dose de l'amiodarone, de l'usage d'antiarythmiques additionnels et de nombreux autres facteurs. L'amiodarone ayant été étudiée 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**

### **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 ci-dessous (amiodarone intraveineuse).

## **Effets indésirables fréquemment observés**

Amiodarone intraveineuse : Lors d'études cliniques contrôlées et non contrôlées chez un total de 1 836 sujets, 14 % d'entre eux ont reçu de l'amiodarone i.v. sur des périodes allant jusqu'à 1 semaine, 5 % jusqu'à 2 semaines, 2 % jusqu'à 3 semaines et 1 % pendant plus de 3 semaines, sans qu'il y ait d'incidence accrue de réactions indésirables graves. La durée moyenne du traitement lors de ces études était de 5,6 jours.

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

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

**TABLEAU 1 - SOMMAIRE DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES CHEZ DES SUJETS RECEVANT CORDARONE (AMIODARONE) I.V. LORS D'ÉTUDES CONTRÔLÉES ET OUVERTES (INCIDENCE > 1 %)**

<b>Réactions indésirables</b>	<b>Études contrôlées (N=814)</b>	<b>Études ouvertes (N=1022)</b>	<b>Incidence totale (N=1836)</b>
<b>Incidence globale</b>	412 (50,6 %)	384 (37,5 %)	796 (43,3 %)
<b>Effet systémique</b>	54 (6,6 %)	32 (3,1%)	86 (4,6 %)
Fièvre	24 (2,9 %)	13 (1,2 %)	37 (2,0 %)
<b>Système cardiovasculaire</b>	308 (37,8 %)	264 (25,8 %)	572 (31,1 %)
Fibrillation auriculaire	15 (1,8 %)	9 (<1 %)	24 (1,3 %)
Bloc A-V	14 (1,5 %)	12 (1,2 %)	26 (1,4 %)
Bradycardie	49 (6,0 %)	41 (4,0 %)	90 (4,9 %)
Insuffisance cardiaque congestive	18 (2,2 %)	21 (2,0 %)	39 (2,1 %)
Arrêt cardiaque	29 (3,5 %)	26 (2,5 %)	55 (2,9 %)
Hypotension	165 (20,2 %)	123 (12,0 %)	288 (15,6 %)
Arythmie nodale Allongement de l'intervalle QT	15 (1,8 %)	15 (1,4 %)	30 (1,6 %)
Choc cardiaque	15 (1,8 %)	4 (<1 %)	19 (1,0 %)
Fibrillation ventriculaire	13 (1,5 %)	12 (1,1 %)	25 (1,3 %)
Tachycardie ventriculaire	12 (1,4 %)	13 (1,2 %)	25 (1,3 %)
Tachycardie ventriculaire	15 (1,8 %)	30 (2,9 %)	45 (2,4 %)
<b>Appareil digestif</b>	102 (12,5 %)	97 (9,4 %)	199 (10,8 %)
Diarrhée	8 (<1 %)	12 (1,1%)	20 (1,0 %)
Tests de la fonction hépatique avec résultats anormaux	35 (4,2 %)	29 (2,8%)	64 (3,4 %)
Nausées	29 (3,5 %)	43 (4,2 %)	72 (3,9 %)
Vomissements	16 (1,9 %)	17 (1,6 %)	33 (1,7 %)
<b>Systèmes hémique et lymphatique</b>	34 (4,1 %)	34 (3,3 %)	68 (3,7 %)
Thrombocytopénie	14 (1,7 %)	16 (1,5 %)	30 (1,6 %)
<b>Métabolisme et nutrition</b>	56 (6,8 %)	49 (4,7 %)	105 (5,7 %)
Taux de SGOT (AST) accru	14 (1,7 %)	6 (<1 %)	20 (1,0 %)
Taux de SGPT (ALT) accru	14 (1,7 %)	5 (<1 %)	19 (1,0 %)
<b>Système nerveux</b>	46 (5,6 %)	38 (3,7 %)	84 (4,5 %)

<b>Appareil respiratoire</b>	54 (6,6 %)	61 (5,9 %)	115 (6,2 %)
Edème pulmonaire	6 (<1 %)	15 (1,4 %)	21 (1,1 %)
Troubles respiratoires	11 (1,3 %)	8 (<1 %)	19 (1,0 %)
<b>Appareil génito-urinaire</b>	27 (3,3 %)	30 (2,9 %)	57 (3,1 %)
Fonction rénale anormale	8 (<1 %)	16 (1,5 %)	24 (1,3 %)

**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 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.

### **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 sévères 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, thrombocytopenie, agranulocytose, granulome touchant notamment la moelle osseuse, myopathie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse, polyneuropathie démyélinisante, hallucination, état confusionnel, désorientation, délire, épидидymite, perte d'appétit, parosmie, baisse de la libido et impuissance.

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

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

#### Interactions médicament-médicament

**TABLEAU 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 <b>orale</b> 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 <b>orale</b> , il faut revoir la nécessité du traitement digitalique et soit le cesser, soit en diminuer la dose d'environ 50 %. Si l'on poursuit l'administration de la digitale, il faut surveiller de près les taux sériques et rechercher des manifestations cliniques de toxicité. Ces précautions devraient probablement s'appliquer aussi à la digitoxine.
Dabigatran	La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'amiodarone et de dabigatran, en raison du risque d'hémorragie. Il peut être nécessaire de régler la posologie du dabigatran conformément aux indications de la monographie.
Quinidine	L'amiodarone augmente les taux sériques de quinidine de 33 % en deux jours. La dose de quinidine doit être réduite du tiers (1/3) quand on lui ajoute l'amiodarone.
Procaïnamide	L'amiodarone augmente les taux plasmatiques de procaïnamide et de n-acétyl-procaïnamide de 55 % et de 33 %, respectivement, s'ils sont pris ensemble pendant moins de 7 jours. La dose de procaïnamide doit être réduite du tiers (1/3) quand on lui ajoute l'amiodarone.
Flécaïnide	Des rapports ont indiqué une augmentation des taux plasmatiques de flécaïnide en présence d'amiodarone <b>orale</b> . On doit donc adapter la posologie de la flécaïnide lorsque ces médicaments sont administrés ensemble.
Lidocaïne	<b>Voie orale</b> : 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.

Médicament concomitant	Interaction
	<b>Voie i.v. :</b> une convulsion associée à l'augmentation des concentrations de lidocaïne a été observée chez un patient.
Phénytoïne	Augmentation des taux sériques de phénytoïne.
Disopyramide	Augmentation de l'allongement de l'intervalle QT, ce qui pourrait causer une arythmie.
Fentanyl	Une hypotension, une bradycardie et une réduction du débit cardiaque sont possibles.
Cyclosporine	L'amiodarone <b>orale</b> augmente de façon persistante les taux plasmatiques de cyclosporine, ce qui provoque une élévation de la créatinine malgré une diminution de la dose de cyclosporine.
Fluoroquinolones, macrolides, azoles	Ces agents sont reconnus pour allonger l'intervalle QTc. Des rapports ont fait état d'un allongement de l'intervalle QTc, avec ou sans torsades de pointe, lors de l'administration concomitante d'amiodarone et de fluoroquinolones, de macrolides ou d'azoles.

**TABLEAU 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 en réduire les taux sériques et la $t_2$
Cimétidine	Elle augmente les taux sériques d'amiodarone
Phénytoïne	Elle abaisse les taux sériques d'amiodarone

### Anesthésiques par inhalation

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

### Bêta-bloquants

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

### Inhibiteurs calciques

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

### Anticoagulants

Une potentialisation des anticoagulants coumariniques (comme la warfarine, substrat de l'isoenzyme 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**). 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.

#### ***Antihypertenseurs***

L'amiodarone commande la prudence chez les patients recevant un bêta-bloquant (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 sérié de la concentration sérique d'amiodarone durant un traitement concomitant avec un inhibiteur de la protéase.

### **Antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine**

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

### **Antiviraux**

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

### **Autres médicaments**

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

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 l'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 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Transition intraveineuse à orale**).

Il n'y a pas d'interactions médicament-aliment avec Chlorhydrate d'amiodarone pour injection.

### **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**

#### ***Considérations générales :***

**EN RAISON DES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES UNIQUES DE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION, 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 CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION 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 L'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.**

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 Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## Considérations posologiques

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être administré par une pompe de perfusion volumétrique. Les propriétés de surface des solutions contenant de l'amiodarone injectable sont altérées de sorte que la taille des gouttes peut être réduite. Cette réduction peut provoquer une administration insuffisante du médicament au patient dans une proportion allant jusqu'à 30 % si des perfuseuses à compte-gouttes sont utilisées.

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit, autant que possible, être administré à travers un cathéter veineux central consacré à cette fin. Un filtre doit être utilisé dans le cathéter pendant l'administration.

Les concentrations de chlorhydrate d'amiodarone de plus de 3 mg/mL dans du Dextrose 5 % injection ont été associées à une incidence élevée de phlébite de veines périphériques; cependant, des concentrations de 2,5 mg/mL ou moins semblent être moins irritantes. Par conséquent, pour des perfusions de plus d'une heure, les concentrations de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection ou Amiodarone seringue ne doivent pas dépasser 2 mg/mL à moins qu'un cathéter veineux central ne soit utilisé.

Les perfusions de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection de plus de 2 heures doivent être administrées dans des bouteilles en verre ou en polyoléfine contenant du Dextrose 5 % injection. L'emploi de contenants en verre à vide pour les mélanges de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection n'est pas recommandé, car une incompatibilité avec le tampon présent dans le contenant pourrait entraîner la formation d'un précipité.

Il est bien connu que l'amiodarone s'adsorbe aux tubulures en chlorure de polyvinyle (PVC) et le schéma d'administration de la dose d'essai clinique a été conçu pour tenir compte de cette adsorption. Tous les essais cliniques ont été menés à l'aide de tubulures en PVC, et son usage est donc recommandé. Les concentrations et les taux de perfusion prévus dans la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** font état des doses identifiées dans ces études. Il importe de suivre rigoureusement le schéma de perfusion recommandé.

L'amiodarone intraveineuse s'est avéré lixivier des plastifiants, tels que le DEHP [di-(2-ethylhexyl) phtalate] des tubulures intraveineuses (y compris les tubulures en PVC). Le degré de lixiviation augmente lors de la perfusion d'amiodarone à des concentrations plus élevées et à des débits plus lents que ceux prévus dans la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS**, Pédiatrie (< 18 ans)).

Il n'est pas nécessaire de protéger Chlorhydrate d'amiodarone pour injection et Amiodarone seringue contre la lumière pendant l'administration.

**TABLEAU 4 : STABILITÉ DE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION  
DILUÉ DANS DU DEXTRSE 5%**

Concentration	Contenant	Durée d'entreposage recommandé <sup>1)</sup>
0,6 mg/mL	Sac en PVC	4 heures
6,0 mg/mL	Sac en PVC	24 heures
0,6 mg/mL	Bouteille rigide en PVC	24 heures
6,0 mg/mL	Bouteille rigide en PVC	24 heures
0,6 mg/mL	Sac en polyoléfine	24 heures
6,0 mg/mL	Sac en polyoléfine	24 heures
0,6 mg/mL	Bouteille en verre	24 heures
6,0 mg/mL	Bouteille en verre	24 heures
6,0 mg/mL	Seringue en polypropylène	24 heures
30,0 mg/mL	Seringue en polypropylène	24 heures
6,0 mg/mL	Bouteille en polyéthylène	24 heures
30,0 mg/mL	Bouteille en polyéthylène	Pas recommandé

<sup>(1)</sup> à la température ambiante, à l'abri de la lumière

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour clarté, matières particulaires, précipitation, décoloration et fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser si la solution est trouble, contient des particules, est décolorée ou s'il y a des fuites.

**Incompatibilité des mélanges :**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection dans du Dextrose 5 % injection (D5W) est physiquement incompatible avec les médicaments apparaissant au Tableau 5.

**Tableau 5 - INCOMPATIBILITÉ D'INJECTION AU SITE Y**

Médicament	Véhicule	Concentration d'amiodarone (mg/mL)	Commentaires
Aminophylline	D <sub>5</sub> W	4	Précipité
Nafate de céfamandole	D <sub>5</sub> W	4	Précipité
Céfazoline sodique	D <sub>5</sub> W	4	Précipité
Mezlocilline sodique	D <sub>5</sub> W	4	Précipité
Héparine sodique	D <sub>5</sub> W	---	Précipité
Bicarbonate de sodium	D <sub>5</sub> W	3	Précipité

La réponse à l'amiodarone varie considérablement entre les personnes. Par conséquent, bien qu'une dose initiale adéquate pour supprimer les arythmies menaçant la vie soit nécessaire, une surveillance étroite avec ajustement de la dose est essentielle. La dose initiale recommandée de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection et Amiodarone seringue est d'environ 1000 mg au cours des 24 premières heures du traitement, administrée conformément au schéma de perfusion indiqué ci-dessous. Il importe de suivre rigoureusement le schéma de perfusion recommande.

## Posologie recommandée

### Premier 24 heures

#### Perfusions de charge:

- **Rapides:**  
**150 mg au cours de 10 minutes (15 mg/min).**  
Ajouter 3 mL de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection (150 mg) à 100 mL de Dextrose 5 % injection (concentration = 1,5 mg/mL), perfuser 100 mL au cours de 10 minutes.
- **Ensuite, Lentes:**  
**360 mg au cours de 6 heures (1 mg/min).**  
Ajouter 18 mL de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection (900 mg) à 500 mL de Dextrose 5 % injection (concentration = 1,8 mg/mL).
- **Ensuite, Perfusion de maintien:**  
**540 mg au cours de 18 heures (0,5 mg/min).**  
Diminuer le taux de la perfusion de charge lente à 0,5 mg/min.

La dose des 24 premières heures peut être individualisée pour chaque patient; cependant, lors d'essais cliniques contrôlés, les doses journalières moyennes de plus de 2 100 mg étaient associées à un risque accru d'hypotension. Le taux initial de perfusion ne doit pas dépasser 30 mg/min.

### **Après les 24 premières heures**

Le taux de perfusion de maintien de 0,5 mg/min doit être maintenu (concentration de 1 à 6 mg/ml). Des concentrations de plus de 2 mg/ml doivent être administrées par un cathéter veineux central.

En nous fondant sur l'expérience tirée d'études cliniques d'amiodarone intraveineuse, une perfusion de maintien allant jusqu'à 0,5 mg/min peut être poursuivie soigneusement pendant 2 à 3 semaines indépendamment de l'âge du patient, de sa fonction rénale ou de sa fonction ventriculaire gauche. L'expérience acquise chez les patients recevant de l'amiodarone intraveineuse pendant plus de 3 semaines est limitée.

### **Épisodes aigus de fibrillation ventriculaire (FV) ou de tachycardie ventriculaire (TV) instable sur le plan hémodynamique**

150 mg de perfusions complémentaires de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection ou Amiodarone seringue mélangés dans 100 ml de Dextrose 5 % injection peuvent être administrés. Ces perfusions doivent être administrées au cours d'une période de 10 minutes afin de réduire au minimum le potentiel d'hypotension. On peut augmenter le taux de la perfusion de maintien afin de supprimer efficacement les arythmies.

### **Transition intraveineuse à orale**

Les patients dont les arythmies ont été supprimées par l'administration intraveineuse d'amiodarone peuvent passer à l'amiodarone orale. La dose optimale pour passer de

l'administration intraveineuse a orale d'amiodarone dépendra de la dose de l'amiodarone déjà administrée ainsi que de la biodisponibilité d'amiodarone orale. Lors du passage au traitement oral par amiodarone, la surveillance clinique est recommandée, surtout pour les patients âgés.

Puisqu'il existe quelques différences entre les profils de sécurité et d'efficacité des formulations par voies orale et intraveineuse, on conseille à la personne qui prescrit l'amiodarone de consulter, dans la monographie de produit, les renseignements sur l'administration de l'amiodarone par voie orale lorsqu'il passe d'une administration par voie intraveineuse a une administration par voie orale.

Le tableau suivant présente les doses auxquelles il est recommandé d'entreprendre un traitement par l'amiodarone orale après l'arrêt d'un traitement par l'amiodarone intraveineuse, selon la durée d'administration de ce dernier. Ces recommandations sont faites sur la base d'une quantité corporelle totale comparable d'amiodarone administrée par voies intraveineuse et orale, sur la base d'une biodisponibilité de 50 % d'amiodarone orale.

**Consulter la monographie de l'amiodarone orale pour obtenir de l'information détaillée sur la posologie et le mode d'administration.**

**Tableau 6 - RECOMMANDATIONS DE POSOLOGIE ORALE APRÈS UNE PERFUSION INTRA VEINEUSE**

Durée de la perfusion intraveineuse <sup>a</sup>	Dose journalière initiale d'amiodarone orale (mg)
< 1 semaine	800-1600
1 à 3 semaine	600-800
> 3 semaine <sup>b</sup>	400

a: En présumant une perfusion de 720 mg/jour (0,5 mg/min).

b: Chlorhydrate d'amiodarone pour injection n'est pas destiné au traitement de maintien.

## SURDOSAGE

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

### Traitement du surdosage

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

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Bien que l'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 dromotropes 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 7 ci-dessous compare les effets électrophysiologiques de l'amiodarone administrée par les voies orale et intraveineuse :

**TABLEAU 7 - EFFETS DU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE ORAL ET INTRAVEINEUX SUR LES PARAMETRES ELECTROPHYSIOLOGIQUES**

	LCS	QRS	QTc	HA	HV	PRE OD	PRE VD	PRE NAV
Orale	↑	↔	↑	↑	↔	↑	↑	↑
Intraveineuse	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↑

↔ Aucun changement

Abréviations : LCS = longueur du cycle sinusal; QRS = mesure de la conduction intraventriculaire; QTc = QT corrigé, mesure de repolarisation; HA = HIS auriculaire, mesure de la conduction intranodale; HV = HIS ventriculaire, mesure de la conduction intranodale; PRE = période réfractaire effective; OD = oreillette droite; VD = ventricule droit; NAV = nœud auriculo-ventriculaire.

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

### Pharmacodynamique

On a signalé que l'amiodarone avait des effets inotropes négatifs et vasodilatateurs chez l'animal et chez l'homme. Aucun changement notable de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

(FEVG) moyenne n'a été observé chez les sujets présentant une FEVG diminuée, après qu'ils aient été soumis à un traitement de longue durée par l'amiodarone **orale** à des doses variant entre 200 et 600 mg/jour. L'hypotension est plutôt rare (< 1 %) au cours du traitement prolongé par l'amiodarone **orale**. Lors d'études cliniques chez des patients souffrant de fibrillation ventriculaire (FV) réfractaire ou d'une tachycardie ventriculaire (TV) avec instabilité hémodynamique, une hypotension liée au médicament est survenue chez 15,6 % des 1 836 sujets traités par l'amiodarone i.v. Aucune corrélation n'a été observée entre les valeurs initiales de la fraction d'éjection et la survenue d'une hypotension cliniquement significative durant la perfusion de l'amiodarone i.v.

## **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.

L'amiodarone connaît un sort complexe après son administration intraveineuse. Les pics sériques atteints chez des sujets en bonne santé après perfusion d'une dose unique de 5 mg/kg pendant 15 minutes varient entre 5 et 41 mg/L. Les pics atteints après une perfusion supplémentaire de 150 mg chez des patients présentant une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire avec instabilité hémodynamique varient entre 7 et 26 mg/L. En raison de l'élimination rapide de la substance, on observe une baisse des concentrations sériques, celles-ci atteignant 10 % des pics dans les 30 à 45 minutes qui suivent la fin de la perfusion. Lors d'études cliniques, après des perfusions continues durant 48 heures (125, 500 ou 1 000 mg/jour) et des perfusions d'appoint de 150 mg (pour les arythmies récurrentes), on a observé des concentrations sériques d'amiodarone variant en moyenne entre 0,7 et 1,4 mg/L (n = 260).

### **Métabolisme :**

Le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire sont les principales voies d'élimination de l'amiodarone. La déséthylamiodarone (DEA) est le principal métabolite actif de l'amiodarone. À la dose d'entretien quotidienne habituelle de 400 mg d'amiodarone, les rapports moyens des taux à l'état d'équilibre DEA/amiodarone variaient entre 0,61 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 8 résume les intervalles moyens des paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone qui ont été signalés dans le cadre d'études à doses uniques i.v. (5 mg/kg durant 15 min) et **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 8 - PROFIL PHARMACOCINÉTIQUE D'AMIODARONE**

Médicament	Clairance (mL/h/kg)	V <sub>C</sub> (L/kg)	V <sub>SS</sub> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (jours)	Fixation de protéines	F <sub>orale</sub> (%)
Amiodarone	90 à 158	0,2	40 à 84	20 à 47	> 0,96	33 à 65
Déséthylamiodarone	197 à 290	–	68 à 168	≥ AMI t <sub>1/2</sub>	–	–

**Remarques :** V<sub>C</sub> et V<sub>SS</sub> se reportent aux volumes centraux et à l'état d'équilibre de distribution tirés d'études IV; F<sub>orale</sub> est la disponibilité systémique de l'amiodarone orale. « - » signifie non disponible. AMI est amiodarone. t = demi-vie d'élimination en phase terminale. La clairance et le volume de déséthylamiodarone comportent un facteur inconnu de biotransformation.

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 l'amiodarone n'a 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**

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.

#### **Insuffisance hépatique**

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. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**).

#### **Insuffisance rénale**

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.

**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**

Entreposer à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C.

Protéger de la lumière et la chaleur excessive.

Garder le produit dans sa boîte jusqu'à l'emploi, afin de le protéger de la lumière.

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

Ampoule à usage unique. Jeter la portion inutilisée.

**INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

**FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 50 mg/mL, est offert en ampoules transparentes de 150 mg/6 mL, en boîtes de 10.

**Composition (par mL)**Ingrédient médicinale

Chlorhydrate d'amiodarone (50mg)

Ingrédients non médicinaux

Alcool benzylique (20,2 mg)

Polysorbate-80 (100 mg)

Eau pour préparation injectable

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

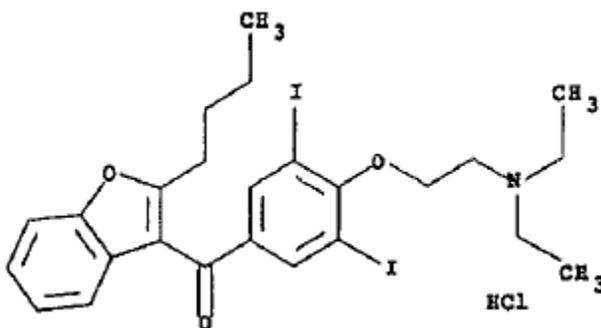
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate d'amiodarone

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

Formule développée:



Formule moléculaires :  $C_{25}H_{29}I_2NO_3$ ;

Masse moléculaire : 681,78 g/mol

Forme physique : poudre cristalline fine de couleur blanche à jaunâtre.

Solubilité :

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

Valeur pKa : 6,56

Point de fusion : 156 à 163 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Amiodarone intraveineuse

**TABLEAU 9 - RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES**

Médicament / Voie d'administration	Type d'étude	Posologie	Patients/ indication	Résultats
amiodarone i.v.	Contre placebo	Environ 1500 mg/jour d'amiodarone i.v. administrée par schémas perfusionnels à 2 ou 3 paliers.	Patients souffrant d'arythmies supraventriculaires et d'arythmies ventriculaires à 2 ou 3 battements consécutifs.	Activité antiarhythmique à début rapide. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, le traitement par l'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de TV.
amiodarone i.v.	Etude pharmacocinétique/ pharmacodynamique pour évaluer l'administration rapide de doses de charge i.v.	Environ 1500 mg/jour d'amiodarone i.v. administrée par schémas perfusionnels à 2 ou 3 paliers.	Patients présentant une TV/FV récurrente et réfractaire.	Activité antiarhythmique à début rapide. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, le traitement par l'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de TV.
amiodarone i.v.	Deux études dose-réponse randomisées avec groupes parallèles.	Environ 125, 500 (dans un essai seulement) ou 1000 mg au cours des premières 24 heures. Le schéma posologique comportait une perfusion initiale rapide de la dose de charge, suivie d'une deuxième plus lente, pendant 6 heures, puis une perfusion d'une dose d'entretien pendant 18 heures; la perfusion de la dose d'entretien a été maintenue jusqu'à 48 heures.	Efficacité en phase aiguë pour supprimer la FV récurrente ou la TV avec instabilité hémodynamique, chez des patients ayant connu au moins deux épisodes de FV ou de TV avec instabilité hémodynamique au cours des 24 heures précédentes.	Principal paramètre défini prospectivement pour déterminer l'efficacité : fréquence des épisodes de TV/FV/heure. La fréquence médiane était de 0,02 épisode/heure chez les patients recevant la dose élevée et de 0,07 épisode/ heure chez ceux traités par la dose faible, soit environ 0,5 versus 1,7 épisode/jour ( $p = 0.07$ , test bilatéral). Les perfusions complémentaires ont été significativement moins nombreuses chez les sujets du groupe traité à dose élevée. Dans l'un des essais, le délai du premier épisode de TV/FV était sensiblement prolongé. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité.

i.v. : administration intraveineuse

## 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 mcg) dans l'artère interventriculaire antérieure gauche du ventricule de chien isolé, bien irrigué (n = 8), sous stimulation par électroentraînement 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 ( $2 \times 10^{-4}$  à  $2 \times 10^{-5}$ M) a entraîné une réduction des courants sortants de potassium et une baisse de la réactivation des courants entrants.

Dans une expérience portant sur l'administration journalière simultanée d'une injection intrapéritonéale à des lapins vivants ( $n = 5$ ) pendant une période de 3 semaines (débutant à la quatrième semaine) de 5 mcg de thyroxine (besoin normal en thyroxine journalière présume pour ces lapins : environ 7 mcg/jour) et 20 mg/kg d'amiodarone (pendant une période de 6 semaines), la prolongation par amiodarone du potentiel d'action des bandes auriculaires et ventriculaires isolées de lapin a été prévenue. Le traitement de lapins similaires ( $n=5$ ) avec 10 mg/kg d'iode potassique (équivalent à la teneur iodée de 20 mg/kg d'amiodarone) administre chaque jour, par voie intrapéritonéale, pendant 6 semaines n'a eu aucun effet sur la durée du potentiel d'action cardiaque. Les chercheurs menant les expériences sur les tissus de lapins ont conclu que l'amiodarone avait des effets sur les potentiels d'action cardiaque qui étaient similaires à ceux qui surviennent 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  $\mu$ 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.

## MICROBIOLOGIE

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection et Amiodarone seringue sont des solutions d'amiodarone stériles pour administration intraveineuse.

Les produits sont stérilisés par filtration, de façon aseptique, et sont analysés pour la stérilité et les endotoxines bactériennes.

## 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 10- AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË**

Espèce/ Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour)/Durée	Résultats
Souris/ NMRI	Orale (gavage)	500 à 3000/Dose unique	La DL orale <sub>50</sub> était supérieur à 3000 mg/kg. Pour des raisons techniques (haute viscosité des solutions à des concentrations supérieures à 10 %). La dose la plus élevée pouvant être administrée était de 3000 mg/kg.
Rat/Wistar	Orale (gavage)	500, 750, 1000, 2000, 3000/Dose unique	La DL orale <sub>50</sub> était supérieur à 3000 mg/kg. Aucun décès n'est survenu à la dose la plus élevée.
Chien*	Orale (diète)	0, 1000, 3000 ou 5000 dans l'alimentation	La DL orale <sub>50</sub> était supérieur à 5000 mg/kg. Aucun décès n'est survenu. Tous les chiens ont vomi en moins de six heures de l'ingestion. Un chien ayant reçu 5000 mg/kg a présenté un tremblement 24 heures après avoir ingéré le médicament. Cet effet a duré plus de 96 heures et était accompagné d'une paralysie du train postérieur.

\* Le rapport n'identifie pas la souche.

**TABLEAU 11- AMIODARONE INTRA VEINEUSE : ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË**

Espèce/ Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Rat/Wistar	IV	100, 150, 200/dose unique	La DL <sub>50</sub> IV était de 135 mg/kg. Une dyspnée entraînant une cyanose a été observée avant la mort.
Rat/Wistar	IV	100, 120, 140, 160, 180, 200/dose unique	La DL <sub>50</sub> IV était de 150 mg/kg.
Rat/SD(BR)	IV	Mâles 0, 100, 120, 150, 160, 180 Femelles 0, 160, 170, 180, 220 / dose unique	La DL <sub>50</sub> IV pour les mâles et les femelles était de 170 et 175 mg/kg respectivement. Des convulsions cloniques ont été observées à des doses de 120 mg/kg et plus.
Chien/ Beagle	IV	Injections de 25 à 150 durant 5 minutes; injections de 75 à 100 durant 5 minutes; injections de 100 à 150 durant 20 minutes/ dose unique	La DL <sub>50</sub> IV pour une perfusion de 5 minutes variait entre 75 et 100 mg/kg. La DL <sub>50</sub> pour une perfusion de 20 minutes était de 150 mg/kg. Les perfusions étaient suivies d'excitation accompagnée de rougeur de la peau et des muqueuses, de sédation, de dyspnée, de convulsions et d'altérations du tracé électrocardiographique.
Chien*	IV	0,75 mg/kg/min à 110 ou 95 mg/kg 0,62 mg/kg/min à 124 mg/kg 0,45 mg/kg/min à 190 mg/kg / dose unique	La DL <sub>50</sub> IV variait entre 110 et 125 mg/kg pour une vitesse de perfusion de 0,6 à 0,75 mg/kg par minute et était de >90 mg/kg pour une vitesse de perfusion de 0,45 mg/kg par minute.

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

I.V. administration intraveineuse

## Toxicité à long terme/carcinogénicité

**TABLEAU 12- AMIODARONE INTRA VEINEUSE : ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Lapin/ Hollandais	IV	0, 5, 10 et 25/ 6 semaines	<p>Il n'y a pas eu de mortalité reliée au médicament. On a observé une baisse statistiquement significative du compte érythrocytaire et de l'hémoglobininémie tant chez les mâles que chez les femelles, quelle que soit la dose, ainsi que des augmentations notables du taux de cholestérol total (143 % à 200 %), quelle que soit la dose. La lipémie a aussi accusé une hausse notable (168 %) chez les mâles à la dose de 25 mg/kg. Chez les femelles, elle a augmenté sensiblement à la dose de 5 (127 %) et 10 (147 %) mg/kg, mais non à celle de 25 mg/kg. Aucune différence n'a été observée dans les autres paramètres de la chimie sanguine chez les animaux traités comparativement aux témoins. L'autopsie a mis en évidence des taches blanches au foie ou des signes cirrhotiques chez plusieurs des animaux traités. Une évaluation au microscope a révélé la présence d'hépatocytes et de cellules de Kupffer à forte teneur en pigments (probablement des hémossidérines) chez plusieurs lapins témoins et traités. Chez plusieurs animaux traités (2, 2 et 1 lapins aux doses de 5, 10 et 25 mg/kg respectivement), une partie du parenchyme hépatique a dégénéré et a été remplacée par du tissu nécrosé entouré de tissu fibreux, lui donnant ainsi une apparence cirrhotique. Néanmoins, on ne considérait pas ces altérations histologiques comme étant reliées à l'administration du médicament. Suite aux altérations hématologiques et biochimiques, il n'a pas été possible de déterminer un niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL).</p>
Chien/ Beagle	IV	0, 7,5, 15, 30 et 60/4 semaines	<p>Des cas de mortalité sont survenus à la dose de 60 mg/kg. Des résultats d'examen physique défavorables ont été observés chez tous les groupes; cependant, la sédation était le seul effet à survenir exclusivement chez les groupes sous traitement médicamenteux à la dose de 30 mg/kg et plus. Le poids corporel et la consommation d'aliments ont diminués aux doses de 30 et 60 mg/kg. Des changements dans les valeurs hématologiques (taux accrus de fibrinogène et de monocytes; baisse du compte érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie) et biochimiques (taux accrus de cholestérol [de 122 à 216 %], de triglycérides, d'alanine-aminotransférase, de phosphatase alcaline, de potassium et de T<sub>4</sub>; et baisse des taux de protéines et du rapport T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>) sont survenus quelle que soit la dose, mais le plus souvent à 30 mg/kg et plus.</p> <p>Des changements dans les paramètres cardiaques (réduction de la fréquence cardiaque, allongement des segments PR et ST et augmentation de l'amplitude de l'onde T) sont survenus à la dose de 60 mg/kg. Une augmentation du poids hépatique a été observée chez tous les groupes sous traitement médicamenteux, tandis que le poids des surrénales et de la prostate a diminué à la dose de 60 mg/kg. Des changements</p>

**TABEAU 12- AMIODARONE INTRA VEINEUSE : ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE (suite)**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
			<p>macroscopiques au niveau du foie, de la bile, de la muqueuse colique et de la corticosurrénale sont apparus chez tous les groupes sous traitement médicamenteux.</p> <p>Des caillots et des excroissances au niveau de la valvule mitrale étaient présents chez de nombreux chiens traités, et des lésions pulmonaires (congestion, crépitation, écoulement mousseux à la résection) ont été observées chez les 3 animaux qui sont morts durant l'étude. Des lésions au site d'injection ont été notées chez tous les groupes, y compris chez les témoins. Cependant, la sévérité de ces effets chez les groupes traités suivait un motif de réponse liée à la dose. Un examen microscopique a révélé la présence de macrophages spumeux dans les ganglions lymphatiques, la rate et les plaques de Peyer à la dose de 60 mg/kg, et chez 1 chien ayant reçu 30 mg/kg. À toutes les doses, des îlots cellulaires transparents étaient présents dans la surrénale des chiens. Une cholestase et une régression thymique prononcée ont été observées à la dose de 60 mg/kg; une hyperthyroïdie était évidente chez tous les animaux traités. En conséquence des effets observés, il n'a pas été possible de déterminer un niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL).</p>
Babouin/ <i>Papio papio</i>	IV	0, 12,5, 25 et 50/ 4 semaines	<p>Une femelle recevant la dose de 12,5 mg/kg et les 4 animaux recevant celle de 50 mg/kg sont morts ou ont été sacrifiés <i>in extremis</i>. La dose de 50 mg/kg a entraîné des modifications graduelles de l'état général des animaux (prostration, horripilation) à partir de la deuxième semaine. Une diminution de la consommation alimentaire dans tous les groupes d'animaux traités était associée à une perte de poids dans les groupes recevant 25 et 50 mg/kg. Une diminution de la fréquence cardiaque (allongement du segment ST) a été notée chez les animaux des groupes recevant 25 et 50 mg/kg. Des changements dans les paramètres hématologiques (baisse du compte érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine; augmentation du nombre de réticulocytes, de polynucléaires neutrophiles et de monocytes) et biochimiques (augmentation des taux de bilirubine, de triglycérides, d'azote uréique sanguin, de créatinine et de T<sub>4</sub>) ont été observés dans tous les groupes d'animaux traités. La majorité de ces changements ont été observés chez les animaux traités à raison de 25 et 50 mg/kg.</p> <p>Chez tous les animaux, le poids de la thyroïde avait augmenté quelle que soit la dose. Le poids du foie et des reins avait augmenté chez ceux recevant de fortes doses et on a constaté une diminution du poids du thymus proportionnelle à la dose. Une décoloration et un aspect cirrhotique du foie ont été observés chez les 4 babouins recevant une dose de 50 mg/kg. Chez les trois animaux qui sont morts pendant l'étude, on a constaté des lésions cardiaques, et deux d'entre eux présentaient un thrombus adhérent à l'endocarde et aux valves</p>

**TABLEAU 12- AMIODARONE INTRA VEINEUSE : ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE (suite)**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
			<p>au niveau du cœur droit, alors que le troisième animal présentait une décoloration du myocarde et du magma nécrosé dans le muscle cardiaque. Ces modifications étaient probablement attribuables à des propriétés irritantes du chlorhydrate d'amiodarone, lorsque celui-ci avait été administré de façon répétée dans les veines céphaliques ou saphènes</p> <p>Le traitement intraveineux par le chlorhydrate d'amiodarone a provoqué des indurations, des œdèmes, des abcès et des nécroses locales, avec des escarres au niveau des points d'injection. L'importance de ce type de lésions était proportionnelle à la dose. L'injection de l'excipient seul n'a provoqué que des indurations locales, qui ont partiellement régressé lorsqu'on changeait le point d'injection. L'examen microscopique a révélé une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence et de l'importance de l'involution du thymus, quelle que soit la dose, des altérations au niveau de la vésicule biliaire aux fortes doses et une rétention colloïdale au niveau de la thyroïde chez tous les animaux traités. Un niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL) n'a pu être déterminé, en raison de la mortalité, des effets sur la thyroïde et des lésions au niveau du point d'injection.</p>

IV = Administration intraveineuse

**TABLEAU 13 – AMIODARONE ORALE: ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Posologie (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Rat/Wistar	Orale (gavage)	100, 200, 300, 450 ou 600/3 semaines*	La DL <sub>50</sub> était de 420 mg/kg.
Rat/Wistar	Orale (gavage)	0, 100, 200, 300, 450 ou 600/3 semaines*	La DL <sub>50</sub> était supérieure à 600 mg/kg. Il s'est produit une diminution, liée à la dose, du poids corporel moyen des mâles aussi bien que des femelles.
Rat/Crl BR	Orale (gavage)	10, 19, 37,5, 75 ou 150/4 semaines	Le traitement médicamenteux à 37,5 mg/kg ou moins n'a produit aucune réaction indésirable. À des doses de 75 ou 150 mg/kg, la santé des animaux s'est détériorée. Une mortalité accrue est survenue à 150 mg/kg. Un examen post-mortem a révélé que ces animaux morts pendant le test étaient cachectiques. Le gain de poids corporel a diminué chez les deux sexes à 150 mg/kg et chez les femelles à 75 mg/kg; la consommation d'aliments était également réduite. Bien qu'il n'y ait eu aucun changement cliniquement significatif de la tension artérielle parmi les animaux traités, des changements de la fréquence cardiaque sont survenus à des doses de 37,5 mg/kg ou plus. Des accroissements sensibles du nombre de neutrophiles et une baisse du nombre de lymphocytes ont été observés au sein du groupe de traitement à fortes doses. Les valeurs de chimie clinique pour l'azote uréique du sang (BUN), la phosphatase alcaline, ainsi que le cholestérol total et estérifié (liées à la dose chez les mâles) étaient élevées à 75 mg/kg et

**TABLEAU 13 – AMIODARONE ORALE: ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE (suite)**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Posologie (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
			<p>plus. Il y avait un accroissement de T<sub>4</sub> et une diminution du ratio T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> à 75 mg/kg et 150 mg/kg.</p> <p>À 75 et 150 mg/kg, il y avait un accroissement du poids pulmonaire et surrénal, et une baisse des poids du thymus, de la prostate, de la vésicule séminale, de l'utérus et des ovaires. À 37,5 mg/kg et plus, le poids relatif du foie semblait légèrement augmenté chez les femelles. Macroscopiquement, la seule observation associée au médicament était une coloration jaune des ganglions lymphatiques mésentériques chez la plupart des animaux traités à 75 et 150 mg/kg. Histologiquement, ceci s'est avéré être une accumulation liée à la dose des macrophages mousseux touchant les ganglions lymphatiques mésentériques, avec extension au foie, à la rate et aux poumons. La corticosurrénale contenait une substance de type lipidique. Il y avait un degré modéré d'involution du thymus observée chez les animaux du groupe à fortes doses, et cet effet était probablement associé au stress à ce niveau. La thyroïde des animaux traités présentait une apparence histologique d'activité accrue.</p>
Rat/Fisher 344	Orale (gavage)	Contrôle du véhicule, 160/ 7 jours**	<p>Les animaux traités présentaient des signes de toxicité dès le quatrième jour de l'administration. Ces signes comprenaient une faiblesse accompagnée d'horripilation, d'épistaxis et de ramollissement des selles. Ces symptômes ne se sont pas inversés avant 8 jours après que le traitement ait cessé et ils ont souvent persisté jusqu'au 20<sup>e</sup> jour. Un décès est survenu le jour 7 de l'administration. Au départ, les gains de poids corporel étaient affaiblis dans tous les groupes, mais ils sont revenus à la normale avant la fin du schéma de traitement.</p> <p>Un accroissement du poids du foie et des surrénales a également été observé, mais il est, lui aussi, revenu aux valeurs de contrôle 1 à 2 semaines après la cessation de l'administration. Une diminution marquée du poids du thymus était partiellement réversible après 2 semaines et entièrement réversible au plus tard à 8 semaines. L'examen macroscopique a révélé une coloration blanche sur les ganglions lymphatiques mésentériques des animaux sacrifiés les jours 7 et 14. Histologiquement, des cellules de mousse étaient présentes dans les ganglions lymphatiques mésentériques et les poumons. Ces changements sont disparus après une période de recouvrement d'environ 2 semaines.</p>

**TABEAU 13 – AMIODARONE ORALE: ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE (suite)**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Posologie (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Rat/Wistar	Orale (gavage)	Contrôle du véhicule, 100, 200 ou 300/3 mois*	<p>On a observé un accroissement, lié à la dose, de la mortalité (0 à 100 mg/kg, 15 % à 200 mg/kg et 25 % à 300 mg/kg). Le poids corporel de rats mâles recevant 200 ou 300 mg/kg était réduit de 19 et de 30 %, respectivement. Le poids corporel des femelles à 300 mg/kg était réduit de 14 % par rapport à celui des témoins.</p> <p>Les valeurs d'hémoglobine et les numérations érythrocytaires chez les rats mâles et femelles étaient légèrement réduites à 200 mg/kg et nettement réduites à 300 mg/kg. À 300 mg/kg, le ratio des lymphocytes en circulation aux leucocytes polymorphonucléaires a augmenté pendant l'étude; cet effet était plus marqué chez les femelles. L'azote uréique du sang avait sensiblement augmenté au sein des groupes 200 et 300 mg/kg. Les niveaux de glycémie sanguine n'étaient pas touchés par l'administration du médicament.</p> <p>À 100 mg/kg, aucune lésion microscopique n'a été observée, sauf en ce qui a trait à une certaine hypertrophie de la glande thyroïdienne. Aux doses de 200 et 300 mg/kg, on notait une congestion centrolobulaire dans le foie qui était plus marquée à la haute dose. Chez 2 des 14 rats ayant reçu 300 mg/kg, des lésions du myocarde étaient présentes.</p>
Chien/Beagle	Orale (capsule)	Contrôle du véhicule, 100, 200 ou 300/ 3 mois*	<p>Une diminution de 38 % du poids corporel moyen était observée chez les animaux traités, et cette diminution était associée à un apport alimentaire réduit. Un animal traité a été sacrifié moribond en raison de son état cachectique. L'autopsie a révélé un accroissement anormal de la bile contenue dans la vésicule biliaire et l'intestin. Il n'y a eu aucun autre décès pendant l'étude.</p> <p>Des hausses cliniquement significatives de la SGPT (129 %), SGOT (300 %), et LDH (363 %) ont été observées chez les animaux traités. Tous les autres paramètres étaient similaires entre les groupes d'administration et les groupes témoins. Un accroissement des poids absolus et relatifs des surrénales et du foie ainsi que l'absence d'un thymus reconnaissable étaient observés chez les chiens traités. L'examen macroscopique a 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 révélé la présence de cellules mousseuses dans les ganglions lymphatiques mésentériques, la rate et le tissu lymphoïde du tractus digestif. Les cellules mousseuses se caractérisaient par une abondance d'inclusions cytoplasmiques polymorphes d'origine dyslipidique probable. La microscopie électronique a révélé que la dyslipidose était généralisée bien que minime dans un tissu quelconque.</p>
Chien/Beagle	Orale (diète à 0 et 30 mg/kg, capsule à 150 mg/kg)	Contrôle alimentaire, 30 ou 150/3 mois*	<p>Il n'y a eu aucun décès. À la dose de 150 mg/kg, une intolérance gastro-intestinale (vomissement, diarrhée et anorexie) a été observée pendant le premier mois et demi, puis de manière intermittente par la suite. Une salivation excessive a été observée dans tous les cas. Concurrément avec la détresse épigastrique, les chiens recevant 150 mg/kg ont présenté une</p>

**TABLEAU 13 – AMIODARONE ORALE: ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE (suite)**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Posologie (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
			<p>perte de poids de 20 % pendant les premiers 40 jours de l'administration. Le gain pondéral a été normal par la suite.</p> <p>Hormis quelques changements mineurs de plusieurs valeurs hématologiques, les paramètres étaient similaires entre les groupes témoins et traités. Un accroissement, lié à la dose, des numérations leucocytaires a été observé aux 3 intervalles de prélèvement, ainsi que des baisses de neutrophiles pendant le dernier mois au sein du groupe à fortes doses.</p> <p>Les valeurs de chimie sanguine étaient également similaires entre les animaux témoins et traités. Les concentrations de SGPT ont augmenté chez les animaux recevant 150 mg/kg/jour pendant le premier mois de l'étude mais elles étaient normales par la suite. Les niveaux de phosphatase alcaline au sein du groupe à forte dose ont augmenté pendant l'étude mais ils sont demeurés dans la plage normale pour cette espèce.</p> <p>Les résultats de l'examen macroscopique post mortem n'avaient rien d'exceptionnel. Un chien du groupe à fortes doses a présenté une hypertrophie de la thyroïde mais l'histopathologie n'avait rien d'exceptionnel. On n'a relevé aucune anomalie histopathologique généralisée liée à l'administration du médicament. Toutes les observations étaient de faible importance et elles sont survenues dans des cas isolés ou elles constituaient des cas isolés, ou elles étaient présentes à la fois chez les animaux traités et les animaux témoins, et ne pouvaient être attribuées au médicament.</p>
Chien†	Orale (alimenta- tion)	Contrôle alimentaire, 30 ou 60/9 mois	<p>Un animal témoin est mort pendant le premier mois de l'étude et il a été remplacé. Il n'y a eu aucune observation clinique anormale ou aucun signe d'intolérance gastrique chez les animaux recevant de l'amiodarone. Le poids corporel et l'apport alimentaire n'étaient pas touchés. La seule anomalie de laboratoire significative était une hypercholestérolémie liée à la dose. Les examens macroscopique et histologique n'ont révélé que des lésions accessoires, probablement liées à des maladies intercurrentes. Le poids des organes n'était pas sensiblement différent entre les animaux traités et les animaux témoins.</p>
Cochon*	Orale (alimenta- tion)	Contrôle alimentaire, 10, 20, 50 ou 150/3 mois	<p>À 150 mg/kg, les signes cliniques de toxicité comprenaient l'ataxie, l'hypotonie et l'absence de gain pondéral; l'appétit n'était pas touché. À 1½ mois, deux animaux du groupe à fortes doses sont morts pendant le prélèvement sanguin. L'autopsie a révélé uniquement une gastrite et une ulcération gastrique. À 2½ mois, les deux cochons restants du groupe à fortes doses ont été sacrifiés <i>in extremis</i>. Les résultats de l'autopsie n'avaient rien d'exceptionnel. Aucun autre décès n'a été observé. Les animaux des autres groupes traités n'ont montré aucun signe de toxicité, et le gain pondéral était similaire à celui des témoins.</p> <p>Les animaux du groupe à fortes doses n'ont subi aucun test sanguin en raison de la mort de deux animaux au premier prélèvement sanguin et en raison de la mauvaise santé des deux animaux restants. Les résultats étaient dans les limites normales</p>

**TABLEAU 13 – AMIODARONE ORALE: ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE (suite)**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Posologie (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
			<p>chez tous les autres animaux. Les valeurs des animaux traités aussi bien que témoins étaient similaires entre les groupes pour un certain nombre d'analyses cliniques.</p> <p>Outre la gastrite et les ulcères observés chez les animaux recevant 150 mg/kg, aucune autre lésion macroscopique n'a été attribuée à la prise du médicament. Un animal témoin a également présenté une gastrite. Histologiquement, des doses de 10, 20 ou 50 mg/kg n'ont produit aucun effet toxique sur quelque organe que ce soit examiné. À la dose de 150 mg/kg, on observait des lésions hépatiques et un dysfonctionnement endocrinien (hypophyse, thyroïde, surrénale) chez les cochons traités pendant deux mois et demie. Dans le foie, ceci se caractérisait par une désorganisation du parenchyme hépatique, une nécrose focale, des espaces de Kiernan sclérosés, et des 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. Des signes d'hyperfonctionnement étaient présents dans la zone gloméruleuse aussi bien que dans la zone fasciculée de la corticosurrénale. Dans la thyroïde, de nombreuses cellules folliculaires qui étaient plus grosses que la normale avec cytoplasme vacuolaire suggéraient une activité accrue. Dans l'hypophyse d'un cochon du groupe 150 mg/kg, les cellules basophiles étaient plus nombreuses et plus grosses que la normale.</p>
Cochon*	Orale (alimenta- tion)	Contrôle alimentaire, 50/10 mois	Il n'y a eu aucun décès, comportement anormal ou signe clinique de toxicité. L'accroissement du poids corporel était parallèle pour les animaux traités et témoins. Aucune anomalie n'a été observée pour l'hématologie, la chimie clinique ou les examens ophtalmiques ou macroscopiques.
<p>* Les animaux recevaient le médicament 5 jours par semaine.  ** Le traitement était suivi du sacrifice séquentiel de 7 animaux les jours 11, 18, 25, 39, 67 et 121 de l'étude.  † Le rapport n'identifie pas la souche.</p>			

**TABLEAU 14 - AMIODARONE ORALE: ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/  
CANCÉROGÉNÉCITÉ**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Posologie (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Souris/ BGC3F1	Orale (gavage)	0, 5, 16, 50/20 mois	<p>Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur la mortalité. Les observations cliniques indésirables consistaient principalement en traumatisme uro-génital résultant de luttes entre les animaux mâles en cage, et masses palpables. Les masses palpables étaient principalement liées à la présence de néoplasmes. Le gain pondéral et l'apport alimentaire chez les mâles traités ont légèrement augmenté pendant les premiers mois de l'étude seulement; l'effet n'était pas lié à la dose.</p> <p>Un accroissement lié à la dose a été observé chez les deux sexes dans le poids de la thyroïde. Sur le plan macroscopique, on n'a observé aucune hypertrophie de la thyroïde. Sur le plan histopathologique, un accroissement lié à la dose de l'incidence et du degré de l'hyperplasie a été observé dans la thyroïde d'animaux des groupes expérimentaux. Cependant, les seules tumeurs de la thyroïde ont été diagnostiquées comme des adénomes folliculaires. Elles sont survenues chez 1 animal témoin et 4 animaux du groupe à fortes doses, et elles se situaient dans la plage normale pour cette espèce à cet âge. Aucun autre changement non néoplasique ou néoplasique lié au traitement n'a été observé. Les autres tumeurs diagnostiquées étaient reconnues comme celles qu'on retrouve fréquemment chez les souris. Il n'y avait aucun accroissement de l'incidence ni changement du type biologique de ces tumeurs chez les animaux traités par rapport aux témoins. En outre, l'examen des frottis sanguins pris à l'autopsie n'a révélé aucun effet lié au traitement.</p>
Rat/ Sprague - Dawley CD	Orale (gavage)	0, 5, 16, 50/ 104 semaines	<p>Il n'est survenu aucun effet sur la mortalité. Le traitement médicamenteux à raison de 16 et de 50 mg/kg/jour aux mâles et aux femelles a provoqué des effets mineurs dont la salivation immédiatement après l'administration, des taches sur la fourrure/une toilette réduite, le pédalage des avant-pieds, une consommation réduite d'aliments, un gain pondéral réduit, des valeurs d'érythroïde réduites ainsi qu'un accroissement de l'activité d'alkaline phosphatase et des niveaux de cholestérol. Le poids du foie a augmenté de façon marginale chez les mâles traités à 50 mg/kg/jour.</p> <p>À l'examen terminal, une incidence accrue de foyers pâles dans les poumons de tous les groupes mâles traités et des femelles ayant reçu 16 ou 50 mg/kg/jour, une incidence accrue d'hypertrophie de la thyroïde chez tous les groupes mâles traités, une incidence accrue de masses hépatiques chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg/jour, et une incidence légèrement plus grande de masses pancréatiques au sein des groupes mâles traités ont été observées. Le poids du foie était marginalement plus élevé chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg/jour, et le poids de la thyroïde était nettement plus élevé chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg/jour.</p> <p>Une incidence accrue de changements néoplasiques de la thyroïde (tumeurs folliculaires) est survenue chez tous les groupes traités. Ces changements étaient statistiquement significatifs dans l'ensemble pour tous les groupes mâles, mais seulement à 16 mg/kg/jour et plus chez les femelles. Les observations non néoplasiques comprenaient des changements de la thyroïde à toutes les doses, et des lésions pulmonaires chez tous les groupes mâles traités et les femelles ayant reçu 16 ou 50mg/kg/jour. Des changements sont survenus dans les</p>

**TABLEAU 14 - AMIODARONE ORALE: ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/  
CANCÉROGÉNÉICITÉ (suite)**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Posologie (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
			ganglions lymphatiques de mâles et de femelles ayant reçu 16 ou 50 mg/kg/jour, et des lésions systémiques et thymiques sont survenues chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg/jour.

**TABLEAU 15 - AMIODARONE ORALE: ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Posologie (mg/kg/jour)/D urée	Résultats
Chien/ Beagle	Orale (gavage)	0, 12,5, 25, 50, 100/12 mois, plus une période de recouvrement de trois mois	<p>Une mortalité et des signes cliniques indésirables (troubles d'équilibre et de locomotion, vomissement, diarrhée, tremblements) sont survenus à 25 mg/kg/jour et plus. Les électrocardiogrammes étaient altérés à 50 et 100 mg/kg/jour. Une dyslipidose, caractérisée par la présence de cellules mousseuses, a été observée à 25 mg/kg/jour et plus dans les ganglions lymphatiques et les poumons. Dans le poumon, ces lésions sont apparues entièrement réversibles après trois mois sans traitement à 25 mg/kg/jour. La dyslipidose pouvait être liée à des accroissements du cholestérol total et estérifié (sans aucune modification du ratio), ainsi qu'à un accroissement modéré mais irrégulier des triglycérides et des phospholipides. Un syndrome de malabsorption est survenu chez certains animaux traités à 100 mg/kg/jour. Ce syndrome se caractérisait par la diarrhée, le vomissement, l'anorexie, la perte pondérale, et l'atrophie partielle ou subtotale des villi jéjunaux accompagnée de la présence de cellules mousseuses observée histologiquement.</p> <p>Les changements de la fonction thyroïdienne se caractérisaient par un accroissement de T<sub>4</sub> aux niveaux posologiques de 12,5 mg/kg/jour et plus, sans aucune variation des niveaux de T<sub>3</sub> ou du poids de la thyroïde. Aucun changement pathologique attribué au traitement médicamenteux n'a été observé dans cet organe. L'accroissement de T<sub>4</sub> était réversible à la fin de la phase de recouvrement. Des effets indésirables mineurs tels que la cholestase et des changements non spécifiques tels que la régression ou disparition du thymus, l'amyotrophie et la spermatogenèse altérée chez les mâles ont également été observés aux niveaux posologiques de 50 et de 100 mg/kg/jour.</p>

### **Toxicologie de la reproduction**

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

**TABLEAU 16 – AMIODARONE ORALE: ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Souris/ NMRI	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100/du 1 <sup>er</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation.	Le traitement médicamenteux n'a entraîné aucune malformation fœtale chez les souriceaux. Cependant, on a observé une nette diminution du nombre de petits sur la portée en raison du nombre accru de résorptions. On a conclu, à partir des résultats de cette étude, que l'amiodarone avait des effets toxiques sur l'embryon chez la souris. Puisque les signes de toxicité chez la mère n'étaient pas rapportés lors de cette étude, on ne peut faire aucune déclaration concernant l'association entre les effets toxiques chez la mère et le fœtus.
Souris/C harles River	Oral (gavage)	0 (témoin : véhicule), 5, 50 ou 100/ du 1 <sup>er</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation; 50 mg/kg dans un groupe additionnel du 6 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation.	Le traitement médicamenteux à raison de 50 mg/kg administré du 6 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation ne semblait pas produire des réactions toxiques chez le fœtus. Aux doses de 5, 50 et 100 mg/kg, administrées du 1 <sup>er</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation, la substance n'a entraîné aucune réduction du nombre de nidations et n'a causé aucune malformation fœtale. L'étude n'a démontré aucun effet tératogène chez les souris.
Rat/ OFA/ Sprague -Dawley	Oral (gavage)	Témoin (véhicule), 10, 30, 60 ou 90/ <b>Mâles</b> - 64 jours avant l'accouplement et tout le long de la période d'accouplement. <b>Femelles</b> - 64 jours avant l'accouplement, tout au long de la période d'accouplement, pendant la gestation et jusqu'à la fin, le 21 <sup>e</sup> jour du post-partum.	Il n'y a pas eu d'effets sur la survie de F <sub>0</sub> , ni sur les observations cliniques ou sur celles du post-partum. Les femelles ayant reçu 60 mg/kg ont accusé une légère diminution du gain de poids corporel à partir de la 8 <sup>e</sup> semaine, et, dans le cas de celles recevant 90 mg/kg, cette diminution a duré tout au long de la période d'accouplement et de gestation. Cette baisse peut avoir été la conséquence d'une réduction significative du poids et de la taille de la portée de ces groupes. Les mâles ont accusé une baisse marginale de gain pondéral seulement quand ils recevaient la dose la plus élevée. La consommation d'aliments était comparable dans l'ensemble des groupes. Il n'y a pas eu d'effets sur le caractère du cycle œstral et l'intervalle avant le coït. Cependant, le coefficient de fécondité était sensiblement diminué chez les animaux du groupe recevant 90 mg/kg. Le traitement médicamenteux n'a exercé aucun effet défavorable sur la parturition, si ce n'est la mort subite d'une femelle du groupe recevant 60 mg/kg, après avoir donné naissance à 9 fœtus vivants. Durant la période d'allaitement, le gain pondéral moyen des femelles était sensiblement diminué parmi le groupe recevant la dose la plus élevée durant les 10 premiers jours; le gain pondéral était normal parmi les autres groupes.  On n'a observé aucune anomalie reliée au médicament chez la progéniture. La viabilité postnatale était réduite chez le groupe recevant 90 mg/kg. La croissance et le développement fonctionnel de la progéniture étaient comparables chez l'ensemble des groupes, sauf chez celui recevant 90 mg/kg, où le gain pondéral des petits était très diminué du 1 <sup>er</sup> au 10 <sup>e</sup> jour du post-partum, mais pas par la suite.  L'autopsie terminale des animaux adultes et de la progéniture qui n'étaient pas sélectionnés pour la continuation de l'étude n'a mis en évidence aucune anomalie reliée au traitement.

**TABLEAU 16 – AMIODARONE ORALE: ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION (suite)**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
			<p>Le développement fonctionnel de deux des cinq sens classiques (ouïe et vision) et des réflexes des petits était comparable parmi tous les animaux des groupes traités et témoins, comme l'était le gain pondéral à partir du 40<sup>e</sup> jour et les cycles oestriques du 80<sup>e</sup> au 100<sup>e</sup> jour du post-partum.</p>
Rat/ Wistar	Oral (gavage)	Témoin (eau) et 200/du 1 <sup>er</sup> au 21 <sup>e</sup> jour de gestation	<p>Les femelles sous traitement médicamenteux ont affiché des résultats défavorables à l'examen physique (apragmatisme, pelage hérissé et terne) et une diminution du gain pondéral. Une conjonctivite et une suppuration nasale sanguinolente ont été observées chez plusieurs des rats traités. Six des 30 rats traités sont morts au cours de l'étude. On a observé chez ces animaux la présence de macérations des viscères abdominales et une entérite sévère. La mortalité mise à part, le pourcentage de réussite des accouplements était comparable dans le groupe traité et le groupe témoin.</p> <p>Le traitement médicamenteux (200 mg/kg) était associé à des effets toxiques sur l'embryon. Le nombre de résorptions exprimé en pourcentage des gestations ou en pourcentage des nidations fœtales était sensiblement augmenté dans le groupe traité comparativement aux témoins. Le pourcentage de femelles présentant des fœtus ayant des malformations majeures, et le pourcentage de fœtus présentant des malformations majeures ont augmenté dans le groupe traité. Par ailleurs, vu le nombre restreint de portées viables provenant des rates traitées, on ne peut tirer de conclusion en ce qui concerne les effets tératogènes. Le poids moyen des fœtus du groupe traité était aussi légèrement inférieur par rapport au groupe témoin.</p>
Rat/ Sprague -Dawley	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 10, 30 ou 90/ 64 jours avant l'accouplement, durant la période de croisements et du 1 <sup>er</sup> au 19 <sup>e</sup> jour de gestation (femelles seulement)	<p>Avant l'accouplement, les animaux traités n'ont manifesté aucun changement au niveau du comportement, de la consommation d'aliments ou des cycles œstriques. Le gain pondéral moyen était légèrement diminué chez les femelles recevant 90 mg/kg. Bien que sept morts soient survenues durant la période précédant l'accouplement, aucun de ces cas n'était jugé lié au traitement par l'amiodarone.</p> <p>Bien qu'on n'ait observé aucune différence notable, la période d'accouplement était généralement plus courte chez les groupes traités comparativement aux témoins. On a observé une augmentation significative du nombre d'accouplements stériles parmi le groupe recevant 90 mg/kg.</p> <p>La diminution du nombre de corps jaune et de nidations parmi les mères du groupe sous traitement par la dose la plus élevée peut expliquer, en partie, la baisse du taux de fécondabilité. Puisque la perte totale des portées due aux résorptions est survenue chez 1 ou 2 des mères de chaque groupe sous traitement, et aucune perte chez le groupe témoin, le pourcentage de résorptions fœtales était plus élevé chez les</p>

**TABLEAU 16 – AMIODARONE ORALE: ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION (suite)**

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

**TABLEAU 17 - ÉTUDES DE MUTAGÉNICITÉ**

Étude	Système d'essai	Concentrations	Conclusions
Test Ames	<i>S. typhimurium</i> Souches d'expérimentation TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	Non identifiée	Aucun signe de mutagénicité n'est survenu en présence ou en l'absence de S-9.
Lysogénique Test d'induction	Souches bactériennes GY5027 GY4015	Non identifiée	À des concentrations qui s'approchaient des niveaux toxiques ( $\approx 100$ mcg/bac), aucun accroissement de la lyse spontanée n'est survenu.
Test de micronoyau	Souris/ Charles River	50, 100, 225 mg/kg (chaque animal a reçu 2 injections intrapéritonéales administrées au cours d'une période de 24 heures)	Le traitement médicamenteux n'a provoqué aucun accroissement du nombre de micronoyaux pour 200 érythrocytes polychromatiques.

**TABLEAU 18 – AMIODARONE INTRA VEINEUSE: ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
Rat/ CD BR	IV (perfusion)	0 (solution saline), 0 (bouillon), 25 et 50, 100/du 8 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation	<p>Une augmentation de l'incidence des anomalies physiques mineures liées au mode d'injection et des anomalies autopsiques ont été observées au fur et à mesure de l'augmentation des doses et de la durée du traitement. Les gains de poids étaient diminués dans le groupe témoin recevant le bouillon. Une diminution du gain de poids, associée à la dose, a été observée chez les animaux des groupes recevant 50 à 100 mg/kg, comparativement à ceux des groupes témoins recevant une solution saline ou du bouillon. La consommation alimentaire était diminuée chez les animaux recevant 100 mg/kg, par rapport à ceux de l'un ou l'autre groupe témoin.</p> <p>Le taux de résorptions foetales a augmenté, tandis que la taille vive de la portée et le poids à la naissance ont diminué à une dose de 100 mg/kg. Un retard de l'ossification sternale et métacarpienne a été observé avec la dose de 100 mg/kg. Ce retard était réversible et a été associé à la diminution du poids à la naissance pour ce groupe particulier. Le tissu thyroïdien des foetus semblait normal dans tous les groupes,</p> <p>Le niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL) chez les mères était de 50 mg/kg, calculé selon la réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire, chez les animaux recevant 100 mg/kg. Le niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL) sur le développement était de 50 mg/kg, calculé selon le</p>

**TABLEAU 18 – AMIODARONE INTRAVEINEUSE: ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION (suite)**

Espèce/ Souche	Mode d'admini- stration	Dose (mg/kg/jour)/ Durée	Résultats
			taux de résorptions, la diminution de la taille vive de la portée, le poids à la naissance et le retard de l'ossification sternale et métacarpienne.
Lapin/ Hollandais	IV	0, 5, 10 et 25/du 8 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation	On n'a observé aucune modification associée à la dose sur le comportement ou le poids des mères pendant l'étude. Le seul signe de toxicité observé chez les mères consistait en une augmentation significative de la mortalité dans les groupes recevant la plus forte dose. La mortalité était de 1, 3, 5 et 8 animaux dans le groupe témoin et ceux recevant les doses faible, moyenne et élevée, respectivement. Les examens autopsiques ont révélé des dégénérescences hépatiques dans le groupe témoin, des bronchopneumonies dans le groupe recevant la faible dose et des bronchopneumonies avec péritonites et entérites chez les lapines recevant les doses moyenne ou élevée. Le poids moyen des foetus était significativement diminué dans le groupe recevant les doses faible ou moyenne. Des signes notables d'embryotoxicité étaient présents dans les groupes recevant 10 et 25 mg/kg. Toutefois, on n'a pas observé de différence significative dans le nombre d'anomalies congénitales mineures, ni aucune anomalie congénitale majeure.

IV = Administration intraveineuse

## RÉFÉRENCES

1. Bopp, P, Rasoamanambelo L, Crevoisier JL, et al. Acute hemodynamic effects of intravenous amiodarone in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7:286-9.
2. 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.
3. Brown WJ, et al. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet* 1, 1982;1250.
4. 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.
5. 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.
6. Centres for Disease Control. Neonatal death associated with the use of benzyl alcohol. *United States NMWR* 1982; 31:290-291.
7. 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.
8. Controlled Clinical Trials on Cordarone Intravenous. Data on File. Wyeth-Ayerst Canada Inc.
9. 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.
10. 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 Metabolism and Disposition* 1993; 21 (6):978-985.
11. 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.
12. Feiner LA, Younge BF, Kazmier FJ, Stricker BH, Fraunfelder FT. Optic neuropathy and amiodarone therapy. *Mayo Clinic Proceed* 1987;62:702-17.

13. Figa FH, et al. Clinical efficacy and safety of intravenous amiodarone in infants and children. *Am J Cardiol* 1994;74:573-7.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991;31:1061-9.
19. 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.
20. Gershanik J, et al. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Eng J Med* 1982; 307:1384-1388.
21. 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.
22. Gittinger JW, et al. Papillopathy caused by amiodarone. *Arch Ophthalmol* 1987;105:349-51.
23. Green HL, et al. The efficacy of amiodarone in the treatment of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31:319-54.
24. 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.
25. Hansten PD, Horn JR. *Drug interactions and updates*. 6th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989, p. 2.
26. Harris L, Roncucci R, editors. *Amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, clinical effects*. Paris: MEDSI, Medicine and Sciences Internationales, 1986.
27. Harris L, McKenna WJ, Holt DW, et al. Renal elimination of amiodarone and its desethyl metabolite. *Postgrad Med J* 1983;59:440-2.
28. Harris L, et al. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983;106:916.

29. Harrison RF, Elias E. Amiodarone-associated cirrhosis with hepatic and lymph node granulomas. *Histopathology* 1993;22:80-2.
30. 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.
31. Helmy I, Herre JM, Garwood G, et al. Use of intravenous amiodarone for emergency treatment of life-threatening ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1015-22.
32. Hiller JL, et al. Benzyl alcohol toxicity: Impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986; 77 (4): 500-506.
33. 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.
34. Hohnloser SH, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: Results of a prospective, placebo-controlled study. *Am Heart J*. 1991;121:80-95.
35. 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.
36. Jardine DS, et al. Relationship of benzyl alcohol to kernicterus, intraventricular hemorrhage, and mortality in preterm infants, *Pediatrics* 1989; 83(2):153-160.
37. 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.
38. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas P, et al. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepatogastroenterol*. 1991;38:71-4.
39. Kay GN, et al. Fatal postoperative amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Cardiol* 1988;62:490-2.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Kupferschmid JP, et al. Amiodarone-induced complications after cardiac operation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thoracic Surg* 1989;48:359-64.

44. Laurent M, Betremieux P, Biron Y, LeHelloco A. Neonatal hypothyroidism after treatment by amiodarone during pregnancy. *Am J Cardiol* 1987; 60(10):942.
45. Leak D, Eydt JN. Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. *Arch Intern Med* 1979; 139:425-8.
46. Lee TH, Friedman PL, Goldman K, et al. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am Heart J* 1985;109:163-4.
47. Liberman BA, et al. Anaesthesia and amiodarone. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:629-37.
48. 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.
49. Lohman JJHM, et al. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33:645-646.
50. Lopez A, Lopez AM, Jimenez SF, et al. Acute intracranial hypertension during amiodarone infusion. *Crit Care Med* 1985; 13:688-9.
51. Martin WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11:131-8.
52. Mitchell LB, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation: time course's of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects. *Circulation* 1989;80:34-42.
53. 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.
54. 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.
55. Morady F, et al. Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1983;51:156-159.
56. 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.
57. Morelli S, Guido V, Marziio P, et al: Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991;78:291-4.
58. 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.
59. Murphy MT. What internist should know about amiodarone. *Cleveland Clin. J Med* 1998; 65:159-66.

60. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung: Pathologic findings in clinical toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18:349-54.
61. Nalos PC, et al. Intravenous amiodarone for short-term treatment of refractory ventricular tachycardia or fibrillation. *Am Heart J* 1991; 122:1629-32.
62. Nattel S, Talajic M, Fermini B, Roy D. Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationship between them. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992;3:266-80.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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; 1.06:848-56.
69. 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.
70. Singh BN. Amiodarone: The expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin Cardiol*. 1997; 20; 608-18.
71. Tatro D, *Drug Interaction Facts. Facts and Comparisons*; 2001; 20-22.
72. Touboul P, Atallah G, Kirkorian G. Effect of intravenous amiodarone in patients with intraventricular conduction disorders. *Eur Heart J* 1982;3:546-52.
73. 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.

74. Van Dyck M, et al. Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery? *Acta Anaesthesiologica Belg* 1988;39:3-10.
75. Vrobel TR, Miller PE, Moslow ND, Rakita L. A general overview of amiodarone toxicity: Its prevention, detection and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31:393-426.
76. Weir SJ, et al. Sorption of amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:2679.
77. Zarembski D, et al. Impact of rifampin on serum amiodarone concentrations in a patient with congenital heart disease. *Pharmacotherapy* 1999; 19(2):249-251.
78. Sandoz Canada Inc., Monographie de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 6 décembre 2016, n° de contrôle de la présentation : 198348.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### <sup>Pr</sup>Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 50 mg/mL

Solution stérile pour perfusion intraveineuse  
(150 mg/3 mL et 300 mg/6 mL)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de CORDARONE (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 CORDARONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Traitement de certaines anomalies du rythme cardiaque (arythmies).

#### Les effets de ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit Chlorhydrate d'amiodarone pour injection ou Amiodarone seringue pour rétablir ou maintenir un rythme cardiaque normal.

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

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

#### L'ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate d'amiodarone.

#### Les ingrédients non médicamenteux :

Alcool benzylique, polysorbate-80, eau pour préparation injectable.

#### La présentation :

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 50 mg/mL est présenté en solution stérile pour perfusion intraveineuse.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

- L'amiodarone n'est destiné qu'aux patients souffrant d'arythmie mettant leur vie en danger parce que ce médicament peut occasionner des effets toxiques importants.
- Une fibrose pulmonaire (formation de tissu cicatriciel permanent dans les poumons) peut survenir et peut être mortelle.

- Comme les autres antiarythmiques, l'amiodarone peut aggraver l'arythmie ou la déclencher.
- Une atteinte hépatique est fréquente avec l'amiodarone; elle est généralement bénigne, mais peut être grave, **mortelle même**, dans certains cas.

#### Consultez votre médecin AVANT d'utiliser l'amiodarone si:

- 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 Chlorhydrate d'amiodarone pour injection

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

- Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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.
- L'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 l'amiodarone peut causer une perte de la vision ou d'autres troubles visuels tels que des halos ou une vision floue.
- La prise de l'amiodarone peut aussi causer des symptômes de lésions nerveuses (neuropathie périphérique) tels que des douleurs, des sensations de brûlure ou des engourdissements.
- La prise de l'amiodarone peut entraîner l'apparition progressive d'une éruption cutanée souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses pouvant devenir sévères et parfois s'avérer mortelles.

**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.

**Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec l'amiodarone :**

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

**Le jus de pamplemousse et les préparations médicinales de millepertuis peuvent aussi avoir des interactions avec Chlorhydrate d'amiodarone pour injection.**

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection sera administré par un professionnel de la santé.

**Posologie habituelle pour adultes :**

La dose initiale recommandée de Chlorhydrate d'amiodarone injection est d'environ 1000 mg au cours des 24 premières heures du traitement. Votre médecin commencera la perfusion par une dose élevée (15 mg/min), puis réduira la dose (1 mg/min) au cours des six heures suivantes. La dose sera ensuite de nouveau réduite (0,5 mg/min) et pourra être maintenue, au besoin, pendant quelques semaines tout au plus (2 à 3 semaines). Votre médecin surveillera votre état et ajustera la dose au besoin. Une fois que votre rythme cardiaque sera revenu à la normale, il pourra vous prescrire de l'amiodarone par voie orale.

**Surdose :**

**Que faire en cas de surdosage**

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 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.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Vous pouvez éprouver des effets secondaires pendant le traitement par Chlorhydrate d'amiodarone pour injection.

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 décoloration 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.

Si vous avez l'un ou l'autre de ces symptômes pendant le traitement par Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, consultez votre médecin immédiatement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans tous les cas	
Tremblements/mouvements involontaires anormaux, manque de coordination, démarche anormale, étourdissements		√
Coloration bleue de la peau		√
Réactions cutanées sévères (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 sévères)		√
Essoufflement, douleur thoracique, rythme 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	√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans tous les cas	
Vomissements, douleur abdominale, diarrhée	√	
Dermatite solaire / photosensibilité (la peau devient sensible aux rayons solaires)	√	
Paresthésies (sensations de picotement, de brûlure, de fourmillement sur la peau) et neuropathies périphériques motrices et sensitives (p. ex. faiblesse musculaire)	√	
Troubles cognitifs (p. ex. confusion, difficulté à se concentrer)	√	
Maladies du foie (coloration jaune de la peau ou de la conjonctive de l'œil, douleur abdominale ou vomissements)	√	
Alopécie (perte de cheveux)	√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Entreposer à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C.
- Protéger de la lumière et la chaleur excessive.
- Garder le produit dans sa boîte jusqu'à l'emploi, afin de le protéger de la lumière
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ampoule à usage unique. Jeter la portion inutilisée.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Ce dépliant a été rédigé par :

Pfizer Canada inc.  
Kirkland, Québec  
H9J 2M5

Dernière révision: le 19 septembre 2018