

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection
Fioles: 50 mg/mL

Antiarythmique

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date de préparation
30 septembre 2011

Date de révision :
20 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277176

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 16 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 19 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 24 |
| SURDOSAGE..... | 28 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 28 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 32 |
| DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 32 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 33 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 34 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 34 |
| ESSAIS CLINIQUES | 35 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 36 |
| MICROBIOLOGIE..... | 38 |
| TOXICOLOGIE | 38 |
| RÉFÉRENCES | 54 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 59 |

Pr **CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection

Fioles: 50 mg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et teneur | Ingredients Nonmedicinaux |
|------------------------------|--|---|
| Intraveineuse (IV) | chlorhydrate d'amiodarone pour injection, fioles, 50 mg/mL | alcool benzylique, polysorbate-80, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique et eau pour injection. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Aucun antiarythmique ne s'est avéré réduire l'incidence de mort subite chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des antiarythmiques peuvent causer des arythmies dangereuses; il a été démontré que certains d'entre eux sont associés à une incidence accrue de mort subite. Compte tenu de ce qui précède, le médecin doit évaluer soigneusement les risques et les bienfaits d'un traitement antiarythmique pour tous les patients souffrant 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 (chlorhydrate d'amiodarone pour injection) ne doivent être administrés 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. Pendant ou après le traitement à l'amiodarone intraveineuse, les patients peuvent être transférés au traitement à l'amiodarone orale.

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être utilisé pour le traitement aigu jusqu'à ce que les arythmies ventriculaires du patient soient stabilisées. La plupart des patients auront besoin de ce traitement pendant 48 à 96 heures, mais l'amiodarone intraveineuse peut être administrée pendant des périodes plus longues, au besoin.

Gériatrie (> 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.

Pédiatrie (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate d'amiodarone est contre-indiqué chez les patients connus comme étant hypersensibles à l'un des composants 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, Chlorhydrate d'amiodarone pour injection ne doit être utilisé que pour le traitement des arythmies indiquées menaçant le pronostic vital.

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

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

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

Généralités

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 administrés que par des médecins expérimentés dans le traitement des arythmies potentiellement mortelles, qui connaissent à fond les risques et les avantages thérapeutiques du chlorhydrate d'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 cancérogène de l'amiodarone administrée par voie intraveineuse. Cependant, le chlorhydrate d'amiodarone oral a causé, chez le rat, une augmentation de l'incidence de tumeurs thyroïdiennes (adénome folliculaire ou carcinome, voire les deux à la fois) reliée à la dose et significative sur le plan statistique. L'incidence de tumeurs

thyroïdiennes était plus grande chez les rats ayant reçu de l'amiodarone, même à la plus faible dose étudiée, c.-à-d. 5 mg/kg/jour (environ 0,08 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*) que l'incidence observée chez les animaux témoins.

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*).

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 IV, les torsades de pointes ou une FV d'apparition nouvelle ont été peu fréquentes (moins de 2 % chez l'ensemble des sujets traités par de l'amiodarone IV lors d'études cliniques contrôlées). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc durant le traitement par l'amiodarone. L'association d'amiodarone et d'un autre antiarythmique qui allonge l'intervalle QTc doit être réservée aux patients atteints d'arythmies ventriculaires qui menacent leur vie et qui ne répondent pas complètement à un agent seul.

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

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

Chez les patients atteints de dysthyroïdie, il faut procéder à une évaluation rigoureuse des risques et avantages éventuels de l'administration du chlorhydrate d'amiodarone étant donné la 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 l'amiodarone est un risque acceptable, cet agent pose des problèmes de prise en charge majeurs,

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

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'élimination de l'amiodarone est variable, 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 IV dans le cadre d'études cliniques. Un bloc A-V a été signalé comme effet indésirable du médicament chez 1,4 % des patients recevant de l'amiodarone IV. 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 grave

Des cas graves et potentiellement mortels de bradycardie et de bloc cardiaque ont été observés lorsque l'amiodarone a été administrée en concomitance avec le sofosbuvir employé seul ou en association avec un autre antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C, comme le daclatasvir, le siméprévir ou le lédirasvir. 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 IV : elle est peu commune (<1 %) avec l'emploi de le chlorhydrate d'amiodarone oral. Lors d'études cliniques, l'hypotension est survenue comme réaction indésirable chez 288 (16 %) des 1836 sujets traités par l'amiodarone IV. Une hypotension cliniquement significative a été observée le plus souvent au cours des premières heures de perfusion; elle n'était pas 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 IV 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.

Endocrinien/métabolisme

Hypo- ou hyperthyroïdie néonatale

L'administration de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 le chlorhydrate d'amiodarone, il faut la mettre au courant des risques possibles pour le fœtus.

En général, Chlorhydrate d'amiodarone pour injection ne devrait être pris par 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,

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

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*).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Augmentation des taux d'enzymes hépatiques

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

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

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

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

De rares cas de nécrose hépatocellulaire mortels ont été signalés à la suite du traitement par de l'amiodarone IV. Deux patients, l'un âgé de 28 ans et l'autre de 60, ont reçu une perfusion initiale de 1500 mg sur une période de 5 heures, taux bien plus élevé que celui recommandé. Les deux patients ont développé une insuffisance hépatorénale dans les 24 heures suivant l'administration du traitement par l'amiodarone IV et sont décédés respectivement le 14^e et le 4^e jour. Étant donné que ces deux cas de nécrose hépatique étaient peut-être attribuables à la rapidité de la perfusion et que l'hypotension est reliée à ce facteur, **la vitesse initiale de perfusion doit faire l'objet d'une surveillance attentive et ne doit pas dépasser celle que l'on recommande.**

Respiratoire

Amiodarone intraveineux et oral

Toxicité pulmonaire

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

L'une des plus graves complications du traitement par le chlorhydrate d'amiodarone oral est la toxicité pulmonaire se manifestant sous forme de pneumopathie. Les symptômes cliniques comprennent : toux, dyspnée évolutive, accompagnée de trouble fonctionnel confirmé à la radiographie et à la scintigraphie au gallium, perte de poids, faiblesse et données indiquant des troubles pathologiques compatibles avec une toxicité pulmonaire. La radiographie pulmonaire montre une atteinte interstitielle diffuse, fréquemment associée à des infiltrats alvéolaires disséminés, particulièrement dans les lobes supérieurs. Il est difficile de prévoir chez quels sujets cette réaction toxique risque de se produire (voir CONTRE-INDICATIONS). Les symptômes de toxicité pulmonaire peuvent apparaître subitement au début du traitement ou après un certain temps et, le cas échéant, rappellent ceux des infections virales ou bactériennes ou d'une insuffisance cardiaque congestive en évolution. La relation entre la toxicité pulmonaire et la durée du traitement, la dose d'entretien ou la posologie totale n'a pas été élucidée. La plupart des patients ont récupéré après leur traitement, mais il y a eu quelques décès. Au début du traitement par le chlorhydrate d'amiodarone, il faut donc effectuer une radiographie pulmonaire et des épreuves de la fonction pulmonaire, y compris une mesure de la capacité de diffusion. Le patient doit ensuite subir une évaluation des antécédents médicaux, un examen physique et une radiographie pulmonaire tous les 3 à 6 mois.

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

D'après de récents rapports, le recours à des doses d'attaque 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 suppresseurs 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 Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 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 le chlorhydrate d'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 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 chlorhydrate d'amiodarone et prescrire une corticothérapie. En cas de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire provoquée par l'amiodarone, on doit mettre en route une corticothérapie et, de préférence, cesser le chlorhydrate d'amiodarone ou, du moins, en diminuer la posologie. Il arrive que cette dernière pneumopathie régresse après une diminution de la posologie du chlorhydrate d'amiodarone et l'administration de stéroïdes. Dans certains cas, la reprise du chlorhydrate d'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 patiente seulement sur plus de 1000 patients traités par l'amiodarone IV a développé une fibrose pulmonaire. Cet état a été diagnostiqué trois mois après le traitement par l'amiodarone IV, période durant laquelle la patiente avait reçu de l'amiodarone orale. Il faut cesser le traitement par l'amiodarone IV chez tout patient présentant un diagnostic de fibrose pulmonaire.

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

Réactions bulleuses graves

Amiodarone intraveineux et oral

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

Populations particulières

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

En plus des rares cas de goitre ou d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie congénitaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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 rejetons et un retard de l'ossification sternale et métacarpienne) dans le groupe recevant 100 mg/kg. Il ne faut administrer l'amiodarone intraveineuse durant la grossesse que si les bienfaits possibles pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

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

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

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

De rares cas d'arrêt cardiaque, d'arythmies potentiellement mortelles et d'hypotension ont été signalés chez les nouveau-nés et les 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 contient 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-éthylhexyle) 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.

Basé sur 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.

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

Surveillance et analyses de laboratoire

Le chlorhydrate d'amiodarone ne doit être administré que par des médecins qui connaissent bien toutes les modalités thérapeutiques pour le traitement des arythmies ventriculaires récurrentes mettant la vie en danger et qui ont accès (directement ou en adressant le patient à un autre médecin) aux appareils de surveillance appropriés, 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 les comprimés du chlorhydrate d'amiodarone puisque ces troubles peuvent accroître l'allongement de l'intervalle QTc et le risque de torsades de pointe. Il faut porter une attention particulière à l'équilibre électrolytique et acidobasique chez les patients atteints de diarrhée grave ou prolongée ou lors d'un traitement

diurétique concomitant. Il faut en outre faire preuve de prudence lors de l'administration simultanée du chlorhydrate d'amiodarone 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 le chlorhydrate d'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 ventriculaire récidivante 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 du chlorhydrate d'amiodarone nécessitera une certaine technique de stimulation, soit sous forme d'exercice physique ou de stimulation électrique programmée.
2. La question de savoir s'il faut aussi recourir à la stimulation chez les patients qui présentent spontanément une arythmie mettant la vie en danger n'est pas clarifiée, mais il y a lieu d'envisager la stimulation électrique programmée ou une autre forme de stimulation chez ce genre de sujets. Chez le pourcentage de patients où la prise du chlorhydrate d'amiodarone inhibe le déclenchement habituel des arythmies par la stimulation électrique programmée (pourcentage qui varie largement dans les diverses séries, allant de moins de 10 % à près de 40 %, peut-être en raison de critères de stimulation différents), le pronostic a été presque uniformément excellent, avec des taux de récurrence très faibles (tachycardie ventriculaire ou mort subite). La question est moins claire lorsque le traitement par le chlorhydrate d'amiodarone ne parvient pas à inhiber le déclenchement des arythmies. L'absence d'une telle inhibition ne laisse pas nécessairement présager un mauvais pronostic. De nombreux observateurs ont toutefois fait état d'un taux de récurrence plus élevé chez ces patients. Certains critères ont donc été proposés afin d'identifier les patients qui semblent bien se porter sous le chlorhydrate d'amiodarone mais chez lesquels le traitement n'est pas parvenu à inhiber le déclenchement des arythmies. Ces critères comprennent une plus grande difficulté de déclenchement des arythmies (nécessité d'un plus grand nombre de stimuli ou de stimuli

plus rapides), ce qui, a-t-on signalé, prédit un plus faible taux de récurrence, et la capacité de tolérer la tachycardie ventriculaire déclenchée sans présenter de graves symptômes, observation que l'on a déclarée être en corrélation avec une meilleure survie mais non avec de plus faibles taux de récurrence. Même si la confirmation de ces critères et d'autres études s'imposent en général, une plus grande facilité de déclenchement ou une moins bonne tolérance envers l'arythmie déclenchée devraient suggérer la nécessité de revoir le traitement.

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

Bien que ces questions ne soient pas encore résolues dans le cas du chlorhydrate d'amiodarone, tout comme pour d'autres agents, le médecin qui prescrit 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 du chlorhydrate d'amiodarone puisqu'ils dépendent de l'arythmie particulière traitée, des critères de succès utilisés, de la cardiopathie sous-jacente, du nombre de médicaments essayés avant de recourir au chlorhydrate d'amiodarone, de la durée du suivi, de la dose du chlorhydrate d'amiodarone, de l'usage d'antiarythmiques additionnels et de nombreux autres facteurs. Le chlorhydrate d'amiodarone ayant été étudié principalement pour le traitement d'arythmies ventriculaires réfractaires qui mettent la vie en danger, situation dans laquelle le traitement médicamenteux doit être choisi d'après la réponse du patient et non de manière arbitraire, il a été impossible d'effectuer des études comparatives randomisées avec d'autres agents ou un placebo. Les comptes rendus du traitement de séries de patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque et suivis en moyenne pendant un an ou plus ont fait état de taux de mortalité (en raison d'une arythmie) très variables, allant de moins de 5 % à plus de 30 %, la plupart des séries présentant un taux entre 10 et 15 %. Les taux globaux de récurrence des arythmies (mortelles ou non) étaient également très variables (et fonction de la réponse à la stimulation électrique programmée et à d'autres mesures, comme on l'a mentionné plus haut); ils dépendent en outre de l'inclusion, ou non, des patients qui ne semblent pas répondre initialement. Dans la plupart des séries, si l'on tient compte uniquement des patients qui semblaient répondre suffisamment bien pour qu'on leur prescrive un traitement au long cours, les taux de récurrence variaient entre 20 et 40 % lors d'un suivi moyen d'un an ou plus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un

médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des réactions indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Voir le tableau 1 (amiodarone intraveineuse), si-dessous.

Effets indésirables fréquemment observés

Amiodarone intraveineuse : Sur un total de 1836 patients dans des essais cliniques contrôlés et non contrôlés, 14 % des patients ont reçu de l'amiodarone intraveineuse pendant une période allant jusqu'à une semaine, 5 % l'ont reçue pendant une période allant jusqu'à deux semaines, 2 % l'ont reçue pendant une période allant jusqu'à trois semaines, et 1 % l'ont reçue pendant plus de trois semaines, sans incidence accrue d'événements indésirables graves. La durée moyenne du traitement dans le cadre de ces études était de 5,6 jours.

Dans l'ensemble, le traitement a été abandonné chez 9 % des patients en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables graves les plus répandus menant à la cessation du traitement à l'amiodarone intraveineuse étaient la tachycardie ventriculaire (2 %), l'hypotension (2 %), l'arrêt cardiaque (pause cardiaque/arrêt cardiaque/dissociation électromécanique) (1 %) et le choc cardiogène (1 %).

Le Tableau 1 énumère les réactions médicamenteuses défavorables les plus répandues (incidence ≥ 1 %) pendant le traitement à l'amiodarone intraveineuse qui ont été observées lors d'essais cliniques contrôlés et ouverts portant sur 1836 patients souffrant de FV ou de TV instable sur le plan hémodynamique.

TABLEAU 1: RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES DÉFAVORABLES CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DE L'AMIODARONE INTRAVEINEUSE LORS D'ÉTUDES CONTRÔLÉES ET OUVERTES (\geq INCIDENCE 1 %)

| Événement de l'étude | Essais contrôlés (N=814) | Essais ouverts (N=1022) | Incidence totale (N=1836) |
|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Toute réaction indésirable | 412 (50,6 %) | 384 (37,5 %) | 796 (43,3 %) |
| L'organisme globalement | 54 (6,6 %) | 32 (3,1 %) | 86 (4,6 %) |
| Fièvre | 24 (2,9 %) | 13 (1,2 %) | 37 (2,0 %) |
| Système cardio-vasculaire | 308 (37,8%) | 264 (25,8 %) | 572 (31,1 %) |
| Fibrillation auriculaire | 15 (1,8 %) | 9 (<1 %) | 24 (1,3 %) |
| Bloc AV | 14 (1,5 %) | 12 (1,2 %) | 26 (1,4 %) |
| Bradycardie | 49 (6,0 %) | 41 (4,0 %) | 90 (4,9 %) |
| Insuffisance cardiaque congestive | 18 (2,2 %) | 21 (2,0 %) | 39 (2,1 %) |
| Arrêt cardiaque | 29 (3,5 %) | 26 (2,5 %) | 55 (2,9 %) |
| Hypotension | 165 (20,2 %) | 123 (12,0 %) | 288 (15,6 %) |
| Arythmie nodale | 15 (1,8 %) | 15 (1,4 %) | 30 (1,6 %) |
| Intervalle QT prolongé | 15 (1,8 %) | 4 (<1 %) | 19 (1,0 %) |
| Choc | 13 (1,5 %) | 12 (1,1 %) | 25 (1,3 %) |
| Fibrillation ventriculaire | 12 (1,4 %) | 13 (1,2 %) | 25 (1,3 %) |
| Tachycardie ventriculaire | 15 (1,8 %) | 30 (2,9 %) | 45 (2,4 %) |
| Système digestif | 102 (12,5 %) | 97 (9,4 %) | 199 (10,8 %) |
| Diarrhée | 8 (<1 %) | 12 (1,1 %) | 20 (1,0 %) |

| Événement de l'étude | Essais contrôlés (N=814) | Essais ouverts (N=1022) | Incidence totale (N=1836) |
|---|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Tests anormaux de la fonction hépatique | 35 (4,2 %) | 29 (2,8 %) | 64 (3,4 %) |
| Nausée | 29 (3,5 %) | 43 (4,2 %) | 72 (3,9 %) |
| Vomissement | 16 (1,9 %) | 17 (1,6 %) | 33 (1,7 %) |
| Système hémique et lymphatique | 34 (4,1 %) | 34 (3,3 %) | 68 (3,7 %) |
| Thrombocytopénie | 14 (1,7 %) | 16 (1,5 %) | 30 (1,6 %) |
| Métaboliques et nutritionnelles | 56 (6,8 %) | 49 (4,7 %) | 105 (5,7 %) |
| Accroissement de SGOT | 14 (1,7 %) | 6 (<1 %) | 20 (1,0 %) |
| Accroissement de SGPT | 14 (1,7 %) | 5 (<1 %) | 19 (1,0 %) |
| Système nerveux | 46 (5,6 %) | 38 (3,7 %) | 84 (4,5 %) |
| Système respiratoire | 54 (6,6 %) | 61 (5,9 %) | 115 (6,2 %) |
| Œdème pulmonaire | 6 (<1 %) | 15 (1,4 %) | 21 (1,1 %) |
| Trouble respiratoire | 11 (1,3 %) | 8 (<1 %) | 19 (1,0 %) |
| Système uro-génital | 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, 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 de 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, 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, Hépatique/biliaire/pancréatique). La fréquence de rares lésions hépatiques graves, de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, d'hépatite, d'hépatite cholestatique et de cirrhose n'a pas été déterminée. Une hépatopathie apparente, parfois mortelle, peut toutefois survenir.

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-oedème, pneumonie à éosinophiles, hépatite, hépatite cholestatique, cirrhose, pancréatite, pancréatite aiguë, sécheresse buccale, constipation, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, bronchospasme, troubles respiratoires pouvant être mortels (y compris détresse, insuffisance et arrêt respiratoires ainsi que syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]), pneumopathie organisée [anciennement bronchiolite oblitérante avec pneumonie en voie d'organisation] (pouvant être mortelle), fièvre, dyspnée, toux, hémoptysie, respiration sifflante, hypoxie, infiltrat ou masse pulmonaire, hémorragie alvéolaire pulmonaire, épanchement pleural, pleurésie, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, symptômes parkinsoniens tels l'akinésie et la bradykinésie (parfois réversibles après l'arrêt du traitement), syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD), nodules et cancer de la thyroïde, eczéma, urticaire, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, réactions cutanées graves et parfois mortelles, dont la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite bulleuse et la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, cancer de la peau, vascularite, prurit, anémie hémolytique, anémie aplastique, pancytopenie, neutropénie, 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, oedème, 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 orale augmente les taux sériques de digoxine de 70 % en un jour. Ils peuvent atteindre des valeurs toxiques et produire des effets cliniques de toxicité. |
| Digitale | Avec l'amiodarone orale, il faut revoir la nécessité du traitement digitalique et soit le cesser, soit en diminuer la dose d'environ 50 %. Si l'on poursuit l'administration de la digitale, il faut surveiller de près les taux sériques et rechercher des manifestations cliniques de toxicité. Ces précautions devraient probablement s'appliquer aussi à la digitoxine. |
| Dabigatran | La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'amiodarone et de |

| Médicament concomitant | Interaction |
|--------------------------------------|---|
| | dabigatran, en raison du risque d'hémorragie. Il peut être nécessaire de régler la posologie du dabigatran conformément aux indications de la monographie. |
| Quinidine | L'amiodarone augmente les taux sériques de quinidine de 33 % en deux jours. La dose de quinidine doit être réduite du tiers (1/3) quand on lui ajoute l'amiodarone. |
| Procaïnamide | L'amiodarone augmente les taux plasmatiques de procaïnamide et de n-acétyl-procaïnamide de 55 % et de 33 %, respectivement, s'ils sont pris ensemble pendant moins de 7 jours. La dose de procaïnamide doit être réduite du tiers (1/3) quand on lui ajoute l'amiodarone. |
| Flécaïnide | Des rapports ont indiqué une augmentation des taux plasmatiques de flécaïnide en présence d'amiodarone orale. On doit donc adapter la posologie de la flécaïnide lorsque ces médicaments sont administrés ensemble. |
| Lidocaïne | Voie orale : une bradycardie sinusale a été observée chez un patient recevant de l'amiodarone par voie orale et auquel on avait administré de la lidocaïne en anesthésie locale. Voie IV : 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 orale augmente de façon persistante les taux plasmatiques de cyclosporine, ce qui provoque une élévation de la créatinine malgré une diminution de la dose de cyclosporine. |
| Fluoroquinolones, macrolides, 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 _{1/2} . |
| Cimétidine | Elle augmente les taux sériques d'amiodarone. |
| Phénytoïne | Elle abaisse les taux sériques d'amiodarone. |

Anesthésiques par inhalation

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

Bêta-bloquants

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

Inhibiteurs calciques

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

Anticoagulants

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

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

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

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

Immunosuppresseurs : Des rapports ont fait état que l'amiodarone orale administrée en association avec la cyclosporine (substrat de l'isoenzyme CYP3A4) augmente de façon persistante les taux plasmatiques de cyclosporine, ce qui provoque une élévation de la créatinine malgré une diminution de la dose de cyclosporine.

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 sériel de la concentration sérique d'amiodarone durant un traitement concomitant avec un inhibiteur de la protéase.

Antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine : La loratadine, un antihistaminique non sédatif, est un substrat métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4. Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont été signalés lors de l'administration simultanée de loratadine et d'amiodarone.

Antiviraux

L'administration concomitante de l'amiodarone avec le sofosbuvir en monothérapie ou en association avec un autre antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C (comme le daclatasvir, le siméprévir ou le 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) du chlorhydrate d'amiodarone oral entrave le métabolisme de la phénytoïne, du dextrométhorphan et du méthotrexate.

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

Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

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

Il n'y a pas d'interactions médicament-aliment avec le 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 générales :

EN RAISON DES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES UNIQUES DU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE, DE SON SCHÉMA POSOLOGIQUE DIFFICILE ET DE LA GRAVITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES LORS D'UNE SURVEILLANCE INADÉQUATE DU PATIENT, LE TRAITEMENT PAR CE PRODUIT DOIT ÊTRE INSTITUÉ À L'HÔPITAL ET SUIVI DANS UN MILIEU QUI PERMETTE D'EXERCER UNE SURVEILLANCE CARDIAQUE ADÉQUATE, JUSQU'À CE QUE L'ARYTHMIE AIT ÉTÉ MAÎTRISÉE. LES PATIENTS TRAITÉS PAR CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION DOIT 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 LE CHLORHYDRATE D'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 du 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 dilués avant usage et ils sont destinés uniquement à la perfusion intraveineuse.

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être administrés 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 ne doit pas dépasser 2 mg/ml à moins qu'un cathéter veineux central ne soit utilisé.

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être dilués dans du Dextrose 5 % injection (dans des sacs en PVC ou des bouteilles en verre ou en polyoléfine), à une concentration variant entre 1 et 6 mg/ml. Des pertes d'amiodarone d'environ 10 à 12 % ont été observées après 2 heures lorsque Chlorhydrate d'amiodarone pour injection était dilués dans du Dextrose 5 % injection dans des sacs en PVC. Ces pertes peuvent être attribuées à l'adsorption d'amiodarone au PVC. Cependant, lors de la dilution dans des contenants en polyoléfine ou en verre, aucune perte apparente n'a été observée en 24 heures.

Les perfusions de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection de plus de 2 heures doit être administrées dans des bouteilles en verre ou en polyoléfine contenant du Dextrose 5 % injection.

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-éthylhexyl) 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 PRÉCAUTIONS, Pédiatrie (< 18 ans)).

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

Préparation de la solution IV : Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être dilué avant son usage et il est destiné uniquement à la perfusion intraveineuse.

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

| Solution | Concentration (mg/ml) | Contenant | Commentaires |
|-------------------------|-----------------------|-----------|--|
| Dextrose 5 % dans l'eau | 1,0 à 6,0 | PVC | Physiquement compatible, avec perte d'amiodarone de ≈ 10 à 12 % à 2 heures à température ambiante. |

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. Les parties inutilisées doivent être jetées.

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 ₅ W | 4 | Précipité |
| Nafate de céfamandole | D ₅ W | 4 | Précipité |
| Céfazoline sodique | D ₅ W | 4 | Précipité |
| Mezlocilline sodique | D ₅ W | 4 | Précipité |
| Héparine sodique | D ₅ W | - | Précipité |
| Bicarbonate de sodium | D ₅ 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 est d'environ 1000 mg au cours des 24 premières heures du traitement, administrée conformément au schéma de perfusion indiqué au Tableau 6. Il importe de suivre rigoureusement le schéma de perfusion recommandé.

TABLEAU 6 : RECOMMANDATIONS DE DOSE INTRAVEINEUSE – 24 PREMIÈRES 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 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 Chlorhydrate d'amiodarone pour injection peut passer à l'amiodarone orale. La dose optimale pour passer de l'administration intraveineuse à orale d'amiodarone dépendra de la dose de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 à une administration par voie

orale.

Le Tableau 7 indique les doses suggérées d'amiodarone orale à entreprendre après différentes durées d'administration de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection. 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.

Veillez vous reporter à la monographie des préparations orales d'amiodarone pour des informations détaillées sur la posologie et l'administration de l'amiodarone orale.

TABEAU 7 : RECOMMANDATIONS DE POSOLOGIE ORALE APRÈS UNE PERFUSION INTRA VEINEUSE

| Durée de la perfusion de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection ^a | Dose journalière initiale d'amiodarone orale (mg) |
|--|---|
| <1 semaine | 800 à 1600 |
| 1 à 3 semaines | 600 à 800 |
| >3 semaines ^b | 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

Amiodarone intraveineuse

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

Traitement du surdosage

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 à 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. |
|---|

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate d'amiodarone est généralement considéré comme un antiarythmique de classe III, mais il possède les caractéristiques électrophysiologiques des quatre classes Vaughan Williams. Tout comme les médicaments de classe I, l'amiodarone bloque les canaux sodiques à

des fréquences rapides et, comme les médicaments de classe II, elle exerce une activité sympatholytique. L'un de ses principaux effets, dans le contexte d'une administration prolongée, est de prolonger le potentiel d'action cardiaque, un effet de classe III. L'effet chronotrope négatif de l'amiodarone dans les tissus nodaux est similaire à l'effet des médicaments de classe IV. En plus de bloquer les canaux sodiques, l'amiodarone bloque les canaux potassiques du myocarde, ce qui contribue à un ralentissement de la conduction et prolongation de l'hyporéactivité (effet de classe III). L'action sympatholytique et le blocage des canaux calciques et potassiques sont responsables des effets dromotropes négatifs sur le nœud sino-auriculaire, et du ralentissement de la conduction et prolongation de l'hyporéactivité dans le nœud auriculo-ventriculaire (AV).

L'amiodarone possède également une action vasodilatatrice qui peut diminuer la charge de travail cardiaque et, par conséquent, la consommation d'oxygène du myocarde.

Une comparaison des effets électrophysiologiques de l'amiodarone orale et intraveineuse apparaît au Tableau 8.

TABLEAU 8 : EFFETS DU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE ORAL ET INTRAVEINEUX SUR LES PARAMÈTRES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

| | 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.

On a observé, à des doses supérieures (>10 mg/kg) d'amiodarone intraveineuse, une prolongation de PRE VD et une prolongation modeste de QRS. Ces différences entre l'administration orale et l'administration intraveineuse suggèrent que les effets aigus initiaux de l'amiodarone intraveineuse peuvent être principalement axés sur le nœud AV, causant ainsi un retard de conduction intranodale et une hyporéactivité nodale accrue en raison du blocage des canaux calciques (activité de classe IV) et un β -antagonisme des adrénorécepteurs (activité de classe II).

Pharmacodynamique

On a signalé que l'amiodarone cause des effets vasodilatateurs et inotropes négatifs chez les animaux et l'humain. Après un traitement à long terme à l'aide d'amiodarone orale dans une fourchette posologique de 200 à 600 mg/jour, les patients avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) réduite ne présentaient aucun changement significatif de la FEVG moyenne. L'hypotension est rare (<1 %) pendant le traitement chronique à l'amiodarone orale. Dans des études cliniques de patients avec fibrillation ventriculaire (FV) réfractaire ou tachycardie ventriculaire (TV) instable sur le plan hémodynamique, une hypotension liée au médicament est survenue chez 15,6 % de 1836 patients traités par amiodarone intraveineuse.

Aucune corrélation n'a été observée entre la fraction d'éjection de référence et la survenue d'une hypotension cliniquement significative pendant la perfusion intraveineuse d'amiodarone.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption d'amiodarone orale est lente et variable, les concentrations maximales d'amiodarone sérique étant atteintes 3 à 12 heures après l'administration. L'absorption peut continuer pendant une période allant jusqu'à 15 heures après l'ingestion orale. Il existe une très grande variation entre les sujets : la biodisponibilité orale moyenne est d'environ 50 % (fourchette moyenne de 33 à 65 %). Le métabolisme de premier passage dans la paroi intestinale et le foie semble être un facteur important dans la détermination de la disponibilité systémique du médicament. La demi-vie terminale moyenne après l'administration en état d'équilibre est d'environ 53 jours et on a constaté dans une étude (n=8) qu'elle variait entre 26 et 107 jours. Compte tenu du fait qu'au moins 3 à 4 demi-vies sont nécessaires pour approcher les concentrations d'équilibre, des doses de charge doivent être administrées au début du traitement à 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 orale. Leurs effets sur la biodisponibilité de l'amiodarone ont été étudiés chez trente sujets sains qui ont reçu une seule dose de 600 mg immédiatement après un repas ainsi qu'après un jeûne d'une nuit. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et le pic plasmatique (C_{max}) de l'amiodarone peuvent être multipliés respectivement par 2,4 et 3,8 en présence d'aliments. Les aliments augmentent aussi la vitesse d'absorption, réduisant le délai du pic plasmatique (T_{max}) de 37 %.

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

L'amiodarone connaît un sort complexe après son administration intraveineuse. Les pics sériques atteints chez des sujets en bonne santé après perfusion d'une dose unique de 5 mg/kg pendant 15 minutes varient entre 5 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 1000 mg/jour) et des perfusions d'appoint de 150 mg (pour les arythmies récurrentes), on a observé des concentrations

sériques d'amiodarone variant en moyenne entre 0,7 et 1,4 mg/L (n = 260).

Métabolisme : Le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire sont les principales voies d'élimination de l'amiodarone. La déséthylamiodarone (DEA) est le principal métabolite actif de l'amiodarone. À la dose d'entretien quotidienne habituelle de 400 mg d'amiodarone, les rapports moyens des taux à l'état d'équilibre DEA/amiodarone variaient entre 0,61 et 0,93. Chez les patients recevant des doses d'attaque élevées d'amiodarone orale, les rapports DEA/amiodarone après 24 heures étaient de 0,083 à 0,19. Avec des doses d'attaque intraveineuses élevées, ce même rapport était de 0,041 après 24 heures. Bien que l'on ne dispose actuellement pas 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 9 résume les fourchettes moyennes de paramètres pharmacocinétiques d'amiodarone signalées dans des études d'administration IV (5 mg/kg au cours de 15 min.) et orale (400 ou 600 mg) à dose unique de sujets en santé et dans des études *in vitro*. La pharmacocinétique était similaire chez les sujets mâles et femelles.

TABLEAU 9 : PROFIL PHARMACOCINÉTIQUE D'AMIODARONE

| Médicament | Clairance (ml/h/kg) | V _C (l/kg) | V _{SS} (l/kg) | t _{1/2} (jours) | Fixation de protéines | F _{orale} (%) |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Amiodarone | 90 à 158 | 0,2 | 40 à 84 | 20 à 47 | >0,96 | 33 à 65 |
| Déséthylamiodarone | 197 à 290 | - | 68 à 168 | ≥AMI t _{1/2} | - | - |

Remarques : V_C et V_{SS} se reportent aux volumes centraux et à l'état d'équilibre de distribution tirés d'études IV; F_{orale} est la disponibilité systémique de l'amiodarone orale. « - » signifie non disponible. AMI est amiodarone. t_{1/2} = demi-vie d'élimination en phase terminale. La clairance et le volume de déséthylamiodarone comportent un facteur inconnu de biotransformation.

Il n'existe aucune relation bien établie entre la concentration médicamenteuse et la réponse thérapeutique pour l'administration orale à long terme ou intraveineuse à court terme. Cependant, les concentrations d'amiodarone à l'état d'équilibre de 1 à 2,5 mg/L ont été efficaces avec une toxicité minimale suite à l'amiodarone orale chronique.

Populations particulières et états pathologiques

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

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

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

Sexe : 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, Hépatique/biliaire/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

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 50 mg/ml : Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger contre la lumière et la chaleur excessive. Fioles à usage unique. Jeter la partie inutilisée. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Produits parentéraux

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour clarté, matières particulières, précipitation, décoloration et fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Jeter la partie inutilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection en fioles est une solution aqueuse stérile, transparente, jaune pâle. Chaque ml contient : chlorhydrate d'amiodarone 50 mg, alcool benzylique 20,2 mg, polysorbate-80 (100 mg), hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH et eau pour injection.

Préparation de la solution IV

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être dilués avant son usage et ils sont destinés uniquement à la perfusion intraveineuse

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être dilués dans du Dextrose 5 % injection (dans des sacs en PVC ou des bouteilles en verre ou en polyoléfine), à une concentration variant entre 1 et 6 mg/ml. Des pertes d'amiodarone d'environ 10 à 12 % ont été observées après 2 heures lorsque Chlorhydrate d'amiodarone pour injection était dilués dans du Dextrose 5 % injection dans des sacs en PVC. Ces pertes peuvent être attribuées à l'adsorption d'amiodarone au PVC. Cependant, lors de la dilution dans des contenants en polyoléfine ou en verre, aucune perte apparente n'a été observée en 24 heures.

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 d'injection de dextrose.

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 50 mg/ml est une solution aqueuse stérile, transparente, jaune pâle, offerte dans des flacons en verre ambre comme suit : 3 ml de charge dans des fioles de 5 ml, boîtes de 10; 9 ml de charge dans des fioles de 10 ml, boîtes de 1; et 18 ml de charge dans des fioles de 20 ml, boîtes de 1.

Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

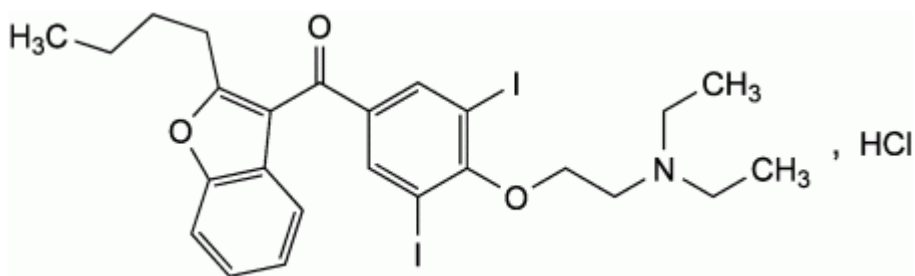
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Chlorhydrate d'amiodarone

Nom chimique : Chlorhydrate de cétone (2-butyl-3-benzofuranyl) [4-[2-(diéthylamino)éthoxy]-3, 5-diiodophényle].

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{25}H_{29}I_2NO_3HCl$

Masse moléculaire : 681,8 g/mol

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

Solubilité : Très légèrement soluble dans l'eau; librement soluble dans le dichlorométhane; soluble dans le méthanol; modérément soluble dans l'éthanol (96 %); très légèrement soluble dans l'hexane.

pH : Entre 3,2 et 3,8 (solution 5 % dans l'eau).

Valeur pKa : 6,64

Point de fusion : 159 à 163 °C

ESSAIS CLINIQUES

Amiodarone intraveineuse

TABLEAU 10 : RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES

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

Une étude contrôlée contre placebo effectuée sur l'amiodarone IV administrée à des patients souffrant d'arythmies supraventriculaires et d'arythmies ventriculaires à 2 ou 3 battements consécutifs ainsi qu'une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique visant à évaluer l'administration rapide de doses de charge intraveineuses chez des patients présentant une TV/FV récurrente et réfractaire ont mis en évidence une activité antiarythmique à début rapide bien avant que des taux sanguins significatifs de déséthylamiodarone (DEA) ne soient atteints; l'amiodarone était administrée par voie intraveineuse à raison d'environ 1500 mg/jour selon des

schémas perfusionnels à 2 et 3 paliers. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, y compris une TV soutenue ou non soutenue, le traitement par l'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de tachycardie ventriculaire.

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

Chez des chiens anesthésiés, des doses intraveineuses uniques de 3, 5 ou 10 mg/kg ont augmenté le flux sanguin coronarien et diminué la résistance de l'artère coronaire, le travail du ventricule gauche, la fréquence cardiaque, la résistance vasculaire périphérique totale et la consommation d'oxygène du myocarde d'une manière liée à la dose.

Chez des chiens anesthésiés, des doses intraveineuses uniques d'amiodarone, 10 mg/kg, ont réduit la fréquence cardiaque d'un autre 23 % après sa réduction maximale par propranolol et atropine intraveineux. Dans des conditions similaires, l'amiodarone a réduit une augmentation de la fréquence cardiaque opérée par l'isoprénaline. Des combinaisons ultérieures de doses uniques d'amiodarone intraveineuse avec du propranolol intraveineux, avec du glucagon intraveineux et avec de la réserpine intrapéritonéale ont amené les chercheurs à conclure que les actions antiadrénergiques observées de l'amiodarone n'étaient pas opérées par le blocage compétitif des bêta-adrénocepteurs.

Chez 19 chiens anesthésiés ayant reçu des doses intraveineuses uniques rapides d'amiodarone, des sondes intracardiaques introduites par voie percutanée ont mesuré les potentiels d'action monophasiques des oreillettes et des ventricules droits, le faisceau de potentiels His, et la stimulation auriculaire et ventriculaire. Dans les conditions de l'expérience, l'activité maximale de l'amiodarone a été constatée entre la cinquième et la dixième minute. Le taux de décharge du nœud sinusal a été abaissé de 36 %. Au niveau auriculaire, la durée des PAM a été augmentée de 9 % et son vd/td a été légèrement abaissé, la période réfractaire totale a été augmentée de 22 %, la période réfractaire effective a été augmentée de 27 %, la période réfractaire fonctionnelle a été augmentée de 19 %, le ratio de la longueur de la période effective/durée des PAM est devenu légèrement supérieur à l'unité, la facilitation de conduction a disparu et la période de conduction lente a augmenté. Dans le nœud AV, l'intervalle HA a augmenté de 44 % sous rythme normal, tandis que la stimulation auriculaire à 200/ms a entraîné la conversion au bloc AV total dans plus de la moitié des cas. Le potentiel du faisceau de His et l'intervalle HV n'ont pas été altérés. Au niveau ventriculaire, la durée du potentiel d'action monophasique a augmenté de 25 %, son vd/tv a diminué légèrement, la période réfractaire totale a augmenté de 8 %, et la période réfractaire effective a augmenté de 14 %.

L'amiodarone, 20 mg/kg, administrée chaque jour pendant 6 semaines par voie intrapéritonéale à des lapins, n'a eu aucun effet sur la hauteur du potentiel de repos ou du potentiel d'action et uniquement un petit effet sur le taux maximum de dépolarisation de fibres musculaires auriculaires ou ventriculaires isolées de lapin, comme le montre l'enregistrement intracellulaire. Elle a causé une prolongation considérable du potentiel d'action dans les deux tissus.

Utilisant une technique de microélectrodes, l'action de l'amiodarone ($1,5 \times 10^{-5}$ M) sur l'activité du nœud sinusal d'oreillettes droites isolées, battant spontanément, de lapins s'est avérée être un accroissement significatif de la durée du potentiel d'action et une diminution de la pente de dépolarisation diastolique, les deux effets menant à une réduction du taux sinusal.

Dans des expériences *in vitro* utilisant des conditions de pince de tension au moyen de la technique du double écartement de sucrose dans les fibres auriculaires de grenouilles aussi bien que les fibres ventriculaires de furets, une solution aqueuse d'amiodarone ($2,10^{-4}$ à $2,10^{-5}$ M) a diminué les courants extérieurs à médiation K^{+-} et diminué la réactivation des courants intérieurs.

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 présumé 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) administré 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.

On a montré que l'amiodarone présente une activité antiarythmique dans plusieurs modèles animaux expérimentaux. À une dose intraveineuse unique de 5 mg/kg, l'amiodarone a supprimé les battements ectopiques ventriculaires multifocaux induits par l'injection intraveineuse d'épinéphrine chez un chien anesthésié : 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. De 10 mg/kg, l'amiodarone intraveineuse a supprimé les extrasystoles ventriculaires induites par la ligature de l'artère coronaire descendante antérieure chez un chien anesthésié. À 10 à 20 mg/kg, l'amiodarone intraveineuse a supprimé la fibrillation auriculaire induite par l'acétylcholine chez des chiens anesthésiés. À 10 mg/kg, l'amiodarone intraveineuse a supprimé la tachycardie ventriculaire induite par l'aconitine chez un chien anesthésié et la tachycardie ventriculaire induite par la strophanthine chez des chiens morphinisés (n=16)..

Dans les cœurs isolés de rats prétraités par voie intraveineuse avec des doses individuelles (21 à 42 μ mol/kg : 3,5 à 7,5 mg), l'amiodarone a prévenu (d'une manière liée à la dose) la tachycardie ventriculaire aussi bien que la fibrillation ventriculaire pendant l'ischémie myocardique régionale et pendant la reperfusion du muscle ischémique.

Chez les cochons d'Inde anesthésiés (n=10/groupe), l'amiodarone administrée par voie intraveineuse à des doses uniques de 25 et de 50 mg/kg a assuré une protection statistiquement significative contre le fibrillo-flutter ventriculaire induit par ouabaine, bien qu'elle n'ait pas assuré une protection significative contre l'arrêt cardiaque.

MICROBIOLOGIE

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est une solution d'amiodarone stérile 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 des études orales aiguës menées chez les souris, les rats et les chiens, et dans des études intraveineuses aiguës chez les rats et les chiens. Des études de toxicité à doses multiples ont été menées par administration orale à des souris (20 mois), des rats (3 à 104 semaines), des chiens (4 semaines à 9 mois) et des cochons (3 ou 10 mois). L'amiodarone a été administrée par voie intraveineuse dans le cadre d'études de toxicité à doses multiples chez des lapins (6 semaines), chiens (4 semaines) et babouins (4 semaines).

TABLEAU 11 : 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 ₅₀ 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 ₅₀ 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 ₅₀ 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 12 : AMIODARONE INTRAVEINEUSE : 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 ₅₀ IV était de 135 mg/kg. Une dyspnée entraînant une cyanose a été observée avant la mort. |
| Rat/Wistar | IV | 100, 120, 140, 160, 180, 200/dose unique | La DL ₅₀ IV était de 150 mg/kg. |
| Rat/SD(BR) | IV | Mâles 0, 100, 120, 150, 160, 180 Femelles 0, 160, 170, 180, 220 / dose unique | La DL ₅₀ IV pour les mâles et les femelles était de 170 et 175 mg/kg respectivement. Des convulsions cloniques ont été observées à des doses de 120 mg/kg et plus. |
| Chien/ Beagle | IV | Injections de 25 à 150 durant 5 minutes; injections de 75 à 100 durant 5 minutes; injections de 100 à 150 durant 20 minutes/ dose unique | La DL ₅₀ IV pour une perfusion de 5 minutes variait entre 75 et 100 mg/kg. La DL ₅₀ pour une perfusion de 20 minutes était de 150 mg/kg. Les perfusions étaient suivies d'excitation accompagnée de rougeur de la peau et des muqueuses, de sédation, de dyspnée, de convulsions et d'altérations du tracé électrocardiographique. |
| Chien* | IV | 0,75 mg/kg/min à 110 ou 95 mg/kg 0,62 mg/kg/min à 124 mg/kg 0,45 mg/kg/min à 190 mg/kg / dose unique | La DL ₅₀ IV variait entre 110 et 125 mg/kg pour une vitesse de perfusion de 0,6 à 0,75 mg/kg par minute et était de >90 mg/kg pour une vitesse de perfusion de 0,45 mg/kg par minute. |

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

Toxicité à long terme/carcinogénicité

TABLEAU 13 : 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 hémosidérines) chez plusieurs lapins témoins et traités. Chez plusieurs animaux traités (2, 2 et 1 lapins aux doses de 5, 10 et 25 mg/kg respectivement), une partie du parenchyme hépatique a dégénéré et a été 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 T₄; et baisse des taux de protéines et du rapport T₃/T₄) sont survenus quelle que soit la dose, mais le plus souvent à 30 mg/kg et plus.</p> <p>Des changements dans les paramètres cardiaques (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> |

| 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 T₄) 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> |

| 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 14 : 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 ₅₀ était de 420 mg/kg. |
| Rat/Wistar | Orale (gavage) | 0, 100, 200, 300, 450 ou 600/3 semaines* | La DL ₅₀ était supérieure à 600 mg/kg. 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 |

| Espèce/ Souche | Mode d'admini- stration | Posologie (mg/kg/jour)/ Durée | Résultats |
|-------------------|-------------------------------|--|---|
| | | | <p>plus. Il y avait un accroissement de T₄ et une diminution du ratio T₃/T₄ 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^e 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> |

| 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> |

| 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> |

| 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 15 : 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> |

| 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 16 : 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 T₄ aux niveaux posologiques de 12,5 mg/kg/jour et plus, sans aucune variation des niveaux de T₃ ou du poids de la thyroïde. Aucun changement pathologique attribué au traitement médicamenteux n'a été observé dans cet organe. L'accroissement de T₄ 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 17 : 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 ^{er} au 15 ^e jour de gestation. | Le traitement médicamenteux n'a entraîné aucune malformation fœtale chez les souriceaux. Cependant, on a observé une nette diminution du nombre de petits sur la portée en raison du nombre accru de résorptions. On a conclu, à partir des résultats de cette étude, que l'amiodarone avait des effets toxiques sur l'embryon chez la souris. Puisque les signes de toxicité chez la mère n'étaient pas rapportés lors de cette étude, on ne peut faire aucune déclaration concernant l'association entre les effets toxiques chez la mère et le fœtus. |
| Souris/C harles River | Oral (gavage) | 0 (témoin : véhicule), 5, 50 ou 100/ du 1 ^{er} au 16 ^e jour de gestation; 50 mg/kg dans un groupe additionnel du 6 ^e au 16 ^e jour de gestation. | Le traitement médicamenteux à raison de 50 mg/kg administré du 6 ^e au 16 ^e jour de gestation ne semblait pas produire des réactions toxiques chez le fœtus. Aux doses de 5, 50 et 100 mg/kg, administrées du 1 ^{er} au 16 ^e jour de gestation, la substance n'a entraîné aucune réduction du nombre de nidations et n'a causé aucune malformation fœtale. L'étude n'a démontré aucun effet tératogène chez les souris. |
| Rat/ OFA/ Sprague -Dawley | Oral (gavage) | Témoin (véhicule), 10, 30, 60 ou 90/ Mâles - 64 jours avant l'accouplement et tout le long de la période d'accouplement. Femelles - 64 jours avant l'accouplement, tout au long de la période d'accouplement, pendant la gestation et jusqu'à la fin, le 21 ^e jour du post-partum. | <p>Il n'y a pas eu d'effets sur la survie de F₀, ni sur les observations cliniques ou sur celles du post-partum. Les femelles ayant reçu 60 mg/kg ont accusé une légère diminution du gain de poids corporel à partir de la 8^e semaine, et, dans le cas de celles recevant 90 mg/kg, cette diminution a duré tout au long de la période d'accouplement et de gestation. Cette baisse peut avoir été la conséquence d'une réduction significative du poids et de la taille de la portée de ces groupes. Les mâles ont accusé une baisse marginale de gain pondéral seulement quand ils recevaient la dose la plus élevée. La consommation d'aliments était comparable dans l'ensemble des groupes. Il n'y a pas eu d'effets sur le caractère du cycle œstral et l'intervalle avant le coit. Cependant, le coefficient de fécondité était sensiblement diminué chez les animaux du groupe recevant 90 mg/kg.</p> <p>Le traitement médicamenteux n'a exercé aucun effet défavorable sur la parturition, si ce n'est la mort subite d'une femelle du groupe recevant 60 mg/kg, après avoir donné naissance à 9 foetus vivants. Durant la période d'allaitement, le gain pondéral moyen des femelles était sensiblement diminué parmi le groupe recevant la dose la plus élevée durant les 10 premiers jours; le gain pondéral était normal parmi les autres groupes.</p> <p>On n'a observé aucune anomalie reliée au médicament chez la progéniture. La viabilité postnatale était réduite 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^{er} au 10^e jour du post-partum, mais pas par la suite.</p> <p>L'autopsie terminale des animaux adultes et de la progéniture qui n'étaient pas sélectionnés pour la continuation de l'étude n'a mis en évidence aucune anomalie reliée au traitement.</p> |

| Espèce/ Souche | Mode d'admini- stration | Dose (mg/kg/jour)/ Durée | Résultats |
|----------------------------|-------------------------------|---|--|
| | | | Le développement fonctionnel de deux des cinq sens classiques (ouïe et vision) et des réflexes des petits était comparable parmi tous les animaux des groupes traités et témoins, comme l'était le gain pondéral à partir du 40 ^e jour et les cycles oestriques du 80 ^e au 100 ^e jour du post-partum. |
| Rat/ Wistar | Oral (gavage) | Témoin (eau) et 200/du 1 ^{er} au 21 ^e jour de gestation | <p>Les femelles sous traitement médicamenteux ont affiché des résultats défavorables à l'examen physique (apragmatisme, pelage hérissé et terne) et une diminution du gain pondéral. Une conjonctivite et une suppuration nasale sanguinolente ont été observées chez plusieurs des rats traités. 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 ^{er} au 19 ^e jour de gestation (femelles seulement) | <p>Avant l'accouplement, les animaux traités n'ont manifesté aucun changement au niveau du comportement, de la consommation d'aliments ou des cycles 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> |

| 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 ^e jour de gestation au 21 ^e jour du post-partum | <p>Il n'y a eu aucune manifestation clinique de toxicité et aucune rate n'est morte. Une baisse du gain pondéral moyen chez les mères a été observée à partir du 16^e jour de gestation dans le groupe traité à raison de 90 mg/kg. Aucune différence de gain pondéral n'a été 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^e et 10^e jours de vie néonatale (-29 et -31 % respectivement), mais est demeurée stable par la suite. Bien que le nombre de petits nés des femelles traitées dans ce groupe était le même que dans le groupe témoin, le taux de mortalité néonatale y était plus élevé. De cette progéniture terminale, un tiers des petits sont morts durant la période allant de la naissance au 4^e jour, et le reste entre le 5^e jour et le sevrage.</p> <p>L'autopsie n'a révélé aucune anomalie reliée à l'ingestion du médicament chez aucun des petits sacrifiés le 21^e jour. Un des petits du groupe recevant 10 mg/kg a manifesté une agénésie du membre arrière droit et une queue courte.</p> |
| Rat/ Sprague -Dawley | Oral (gavage) | 0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100/du 1 ^{er} au 15 ^e jour de gestation | <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 ^{er} au 18 ^e 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 18 : 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 (≈ 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 19 : AMIODARONE INTRAVEINEUSE : 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 ^e au 16 ^e jour de gestation | <p>Une augmentation de l'incidence des anomalies physiques mineures liées au mode d'injection et des anomalies autopsiques ont été observées au fur et à mesure de l'augmentation des doses et de la durée du traitement. Les gains de poids étaient diminués dans le groupe témoin recevant le bouillon. Une diminution du gain de poids, associée à la dose, a été observée chez les animaux des groupes recevant 50 à 100 mg/kg, comparativement à ceux des groupes témoins recevant une solution saline ou du bouillon. La consommation alimentaire était diminuée chez les animaux recevant 100 mg/kg, par rapport à ceux de l'un ou l'autre groupe témoin.</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> |

| 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 ^e au 16 ^e 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. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI, et al. Effect of long-term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *Am J Med* 1985; 7:443-50.
2. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. *J Clin Invest* 1976; 58:255-9.
3. Cairns AJ, Connolly JS, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349:675-82.
4. Connolly S, et al (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators). Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350:1417-24.
5. Duane PG, Rice KL, Charbonneau DE, Niewoehner DE. Amiodarone-induced endothelial injury is associated with phospholipase C-mediated hydrolysis of membrane phospholipids. *J Lab Clin Med* 1992; 120:955-63.
6. Fabre G, Julian B, Saint-Aubert B, Joyeux H, Berger Y. Evidence for CYP3A-mediated N-deethylation of amiodarone in human liver microsomal fractions. *The Amer Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Drug Metal Dispos* 1993; 21(6):978-985.
7. Falik R, Flores BT, Shaw L, Gibson GA, Josephson ME, Marchlinsk FE. Relationship of steady-state serum concentrations of amiodarone and desethylamiodarone to therapeutic efficacy and adverse effects. *Am J Med* 1987; 82:1102-08.
8. Feiner LA, Younge BR, Kazmier FJ, Stricker BH, Fraunfelder FT. Optic neuropathy and amiodarone therapy. *Mayo Clinic Proceed* 1987; 62:702-17.
9. Finerman WB, Hamer A, Peter T, et al. Electrophysiologic effects of amiodarone therapy in patients with ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1982; 104:987-96.
10. Flaker CG, Alpert MA, Webel RR, et al. Amiodarone and sustained ventricular arrhythmias: statistical evidence of drug effectiveness. *Am Heart J* 1985; 110:371-6.
11. Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, et al. Amiodarone: Clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug refractory arrhythmias. *Circulation* 1983; 68:88-94.
12. Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD, Cartwright J Jr, Chasen MH. Amiodarone pulmonary toxicity: a multidisciplinary review of current status. *Southern Med J* 1993; 86:67-77.

13. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:1061-9.
14. Garson A, Gillette P, McVey P, et al. Amiodarone treatment of critical arrhythmias in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:749-55.
15. Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone: an overview of its pharmacological properties, and a review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992; 43:69-110.
16. Gittinger JW, et al. Papillopathy caused by amiodarone. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:349-51.
17. Green HL, et al. The efficacy of amiodarone in the treatment of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31:319-54.
18. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert JS. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation* 1983; 67(6):1347-55.
19. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions and updates. 6th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989, p. 2.
20. Harris L, Roncucci R, editors. Amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, clinical effects. Paris: MEDSI, Medicine and Sciences Internationales, 1986.
21. Harris L, McKenna WJ, Holt DW, et al. Renal elimination of amiodarone and its desethyl metabolite. *Postgrad Med J* 1983; 59:440-2.
22. Harris L, et al. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983; 106:916.
23. Harrison RF, Elias E. Amiodarone-associated cirrhosis with hepatic and lymph node granulomas. *Histopathology* 1993; 22:80-2.
24. Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, et al. Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1981; 305:539-45.
26. 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.
25. 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.

26. 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.
27. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas P, et al. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepato-gastroenterol* 1991; 38:71-4.
28. Kay GN, et al. Fatal postoperative amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Cardiol* 1988; 62:490-2.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Kupferschmid JP, et al. Amiodarone-induced complications after cardiac operation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thoracic Surg* 1989; 48:359-64.
33. Laurent M, Betremieux P, Biron Y, LeHelloco A. Neonatal hypothyroidism after treatment by amiodarone during pregnancy. *Am J Cardiol* 1987; 60(10):942.
34. Leak D, Eydt JN. Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. *Arch Intern Med* 1979; 139:425-8.
35. Lee TH, Friedman PL, Goldman K, et al. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am Heart J* 1985; 109:163-4.
36. Liberman BA, et al. Anaesthesia and amiodarone. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:629-37.
37. 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.
38. Lohman JJHM, et al. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33:645-646.
39. Lopez A, Lopez AM, Jimenez SF, et al. Acute intracranial hypertension during amiodarone infusion. *Crit Care Med* 1985; 13:688-9.
40. Martin WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med.* 1990; 11:131-8.

41. Mitchell LB, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation: time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects. *Circulation* 1989; 80:34-42.
42. 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.
43. 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.
44. Morady F, et al: Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 51: 156-159, 1983.
45. 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.
46. Morelli S, Guido V, Marziio P, et al: Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991;78:291-4.
47. 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.
48. Murphy MT. What internist should know about amiodarone. *Cleveland Clin. J Med* 1998; 65:159-66.
49. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung. Pathologic findings in clinical toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18:349-54.
50. Nattel S, Talajic M, Fermini B, Roy D. Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationship between them. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3:266-80.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. Schwartz A, Shen E, Morady R, et al. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone in patients with depressed left ventricular function and recurrent ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983; 106:848-56.
57. 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.
58. Singh BN. Amiodarone: The expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin. Cardiol*; 1997; 20; 608-18.
59. Tatro D, Drug Interaction Facts. Facts and Comparisons; 2001; 20-22.
60. Touboul P, Atallah G, Kirkorian G. Effect of intravenous amiodarone in patients with intraventricular conduction disorders. *Eur Heart J* 1982; 3:546-52.
61. 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.
62. Van Dyck M, et al. Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery? *Acta Anaesthesiologica Belg* 1988; 39:3-10.
63. Vrobel TR, Miller PE, Mostow ND, Rakita L. A general overview of amiodarone toxicity: Its prevention, detection and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31:393-426.
64. Zaremski D, et al. Impact of rifampin on serum amiodrone concentrations in a patient with congenital heart disease. *Pharmacotherapy* 1999; 19(2):249-251.
65. Pzifer Canada Inc. Monographie de produit Cordarone Intraveineux. Numéro de contrôle : 060678. Date de révision: 30 mars 2000.
66. Pzifer Canada Inc. Monographie de produit Cordarone. Numéro de contrôle : 189723. Date de révision: 18 février 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection
Fioles: 50 mg/mL

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur Chlorhydrate d'amiodarone pour injection. 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 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 grave 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 médicinal est :

Le chlorhydrate d'amiodarone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection en fioles : Alcool benzylique, polysorbate-80, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique et eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 50 mg/mL, est disponible en fioles de verre ambrées.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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, Chlorhydrate d'amiodarone pour injection peut aggraver l'arythmie ou la déclencher.
- Une atteinte hépatique est fréquente avec Chlorhydrate d'amiodarone pour injection; elle est généralement bénigne, mais peut être grave, mortelle même, dans certains cas.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Chlorhydrate d'amiodarone pour injection si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :

- vous souffrez d'hépatite, de troubles thyroïdiens ou d'anomalies pulmonaires;
- vous allaitez, 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 et une hypothyroïdie (la glande thyroïde libère trop d'hormone thyroïdienne ou pas assez dans la circulation sanguine) peuvent 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.
- Chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 sur 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.

- Une perte de la vision ou d'autres troubles visuels tels que des halos ou une vision floue.
- Des symptômes de lésions nerveuses (neuropathie périphérique) tels que des douleurs, des sensations de brûlure ou des engourdissements.
- Une éruption cutanée progressive, souvent avec des cloques ou des lésions, pouvant conduire à des réactions cutanées graves parfois fatales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les médicaments susceptibles d'interagir avec Chlorhydrate d'amiodarone pour injection inclut :

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Posologie habituelle :

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 que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 et mesures à prendre

| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|---|---|---|
| | Dans tous les cas | |
| Tremblements/ mouvements involontaires anormaux, manque de coordination, démarche anormale, étourdissements | | √ |
| Coloration bleue de la peau | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | |
|---|---|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Dans tous les cas | |
| Réactions cutanées graves (p. ex., apparition progressive d'une éruption accompagnée de cloques) ou réaction allergique (p. ex., enflure des lèvres, du visage, de la langue et de la gorge, difficulté à respirer) | | √ |
| Tension artérielle basse (évanouissements, étourdissements graves) | | √ |
| Essoufflement, douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier, «cœur galopant» | √ | |
| Anomalies de la coagulation, nombreuses ecchymoses («bleus»), facilité à saigner (p. ex. lors du brossage de dents) | √ | |
| Troubles visuels (halos ou vision floue), difficultés à voir | √ | |
| Vomissements, douleur abdominale, diarrhée | √ | |
| Dermatite solaire / photosensibilité (la peau devient sensible aux rayons solaires) | √ | |
| Paresthésies (sensations de picotement, de brûlure, de fourmillement sur la peau) | √ | |
| Neuropathies périphériques motrices et sensitives (p. ex. faiblesse musculaire) | √ | |
| Troubles cognitifs (p. ex. confusion, difficulté à se concentrer) | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | |
|---|---|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Dans tous les cas | |
| Maladies du foie (coloration jaune de la peau ou de la conjonctive de l'oeil, 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

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, 50 mg/mL :
 Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger contre la lumière et la chaleur excessive. Fioles à usage unique. Jeter la partie inutilisée.

Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sandoz.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 20 novembre 2023