

## Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

### **Pr Chlorhydrate d'amiodarone pour injection**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection

Injectable (solution stérile)

Pour utilisation par voie intraveineuse

50 mg/mL de chlorhydrate d'amiodarone

USP

Agent Antiarythmique

JAMP Pharma Corporation  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation :  
2026-01-21

Numéro de contrôle : 300644

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

<a href="#">7. Mises En Garde Et Précautions, Considérations péri-opératoires</a>	2026-01
---	---------

### Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Indications</b> .....	<b>4</b>
1.1. Pédiatrie.....	4
1.2. Gériatrie .....	4
<b>2. Contre-Indications</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Posologie et administration</b> .....	<b>6</b>
4.1. Considérations posologiques .....	6
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique .....	7
4.3. Reconstitution.....	9
<b>5. Surdose</b> .....	<b>10</b>
<b>6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement</b> .....	<b>10</b>
<b>7. Mises en garde et précautions</b> .....	<b>11</b>
Généralités .....	11
Carcinogénèse et mutagenèse .....	11
Cardiovasculaire .....	12
Endocrinien/métabolisme .....	14
Hépatique/biliaire/pancréatique .....	15
Surveillance et tests de laboratoire.....	15
Considérations péri-opératoires.....	17
Respiratoire .....	18
7.1. Populations particulières .....	20
7.1.1. Femmes enceintes.....	20

7.1.2.	Allaitement .....	21
7.1.3.	Enfants.....	21
7.1.4.	Personnes âgées .....	22
<b>8.</b>	<b>Effets indésirables.....</b>	<b>22</b>
8.1.	Aperçu des effets Indésirables .....	22
8.2.	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	23
8.5.	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	25
<b>9.</b>	<b>Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>25</b>
9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	25
9.3.	Interactions médicament-comportement .....	29
9.4.	Interactions médicament-médicament .....	29
9.5.	Interactions médicament-aliment .....	31
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale.....	31
9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	31
<b>10.</b>	<b>Pharmacologie clinique.....</b>	<b>31</b>
10.1.	Mode d'action.....	31
10.2.	Pharmacodynamique .....	32
10.3.	Pharmacocinétique .....	32
<b>11.</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut .....</b>	<b>35</b>
<b>12.</b>	<b>Particularités de manipulation du produit .....</b>	<b>35</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>		<b>36</b>
<b>13.</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>36</b>
<b>14.</b>	<b>Études cliniques .....</b>	<b>37</b>
<b>15.</b>	<b>Microbiologie.....</b>	<b>39</b>
<b>16.</b>	<b>Toxicologie non clinique .....</b>	<b>39</b>
<b>17.</b>	<b>Monographies de référence.....</b>	<b>59</b>
<b>Renseignements destinés aux patient·e·s .....</b>		<b>60</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1. Indications

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection (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.
- 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 par l'amiodarone intraveineuse, les patients peuvent être transférés au traitement par 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 le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection par voie intraveineuse peut être administré pendant des périodes plus longues, au besoin.

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

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection ne doit être administré que par des professionnels de la santé 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.

#### 1.1. Pédiatrie

**Pédiatrie (< 18 ans) :** D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'amiodarone pour injection dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2. Gériatrie

**Gériatrie :** Les essais cliniques menés avec le chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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.

### 2. Contre-indications

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est contre-indiqué chez :

- les patients connus comme étant hypersensibles à l'un des composants de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection,
- les patients en choc cardiogénique,
- le dysfonctionnement sinusal sévère causant une bradycardie, 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).

### 3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- 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 professionnel de la santé doit évaluer soigneusement les risques et les bienfaits d'un traitement antiarythmique pour tous les patients souffrant d'arythmies ventriculaires.
- 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 pro arythmiques ne semble pas plus grande avec le chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 pour injection 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 pour injection,

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

#### 4. Posologie et administration

##### 4.1. Considérations posologiques

**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 LE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION 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 DOIVENT ÊTRE SUIVIS PAR UN CARDIOLOGUE OU PAR UN PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 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 POUR INJECTION 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 (voir [7. Mises en garde et précautions, Surveillance de l'efficacité](#)).**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection étant éliminé 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 patients souffrant d'arythmie potentiellement mortelle, qui ne répondent pas favorablement à des posologies adéquates d'un seul agent (voir [9. Interactions médicamenteuses](#)).

**Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être dilué avant usage et il est destiné uniquement à la perfusion intraveineuse.**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être administré par une pompe de perfusion volumétrique. Les propriétés de surface des solutions contenant du chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 doivent pas dépasser 2 mg/mL à moins qu'un cathéter veineux central ne soit utilisé.

#### **4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être dilué dans du Dextrose 5 % injection (dans des sacs en CPV ou des bouteilles en verre ou en polyoléfine), à une concentration variant entre 1 mg/mL à 6 mg/mL. Des pertes de chlorhydrate d'amiodarone d'environ 10 à 12 % ont été observées après 2 heures lorsque Chlorhydrate d'amiodarone pour injection était dilué dans du Dextrose 5 % injection dans des sacs en CPV. Ces pertes peuvent être attribuées à l'adsorption de chlorhydrate d'amiodarone au CPV. 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 du Dextrose 5 % injection.

Il est bien connu que le chlorhydrate d'amiodarone s'adsorbe aux tubulures en chlorure de polyvinyle (CPV) 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 CPV, et son usage est donc recommandé. Les concentrations et les taux de perfusion prévus dans la section [4. Posologie et administration](#) font état des doses identifiées dans ces études. Il importe de suivre rigoureusement le schéma de perfusion recommandé.

Le chlorhydrate d'amiodarone pour injection intraveineux s'est avéré lixivier des plastifiants, tels que le DEHP [di-(2-éthylhexyl) phtalate] des tubulures intraveineuses (y compris les tubulures en CPV). Le degré de lixiviation augmente lors de la perfusion du chlorhydrate d'amiodarone pour injection à des concentrations plus élevées et à des débits plus lents que ceux prévus dans la section [4. Posologie et administration](#) (voir [7.1.3 Mises en garde et précautions, Pédiatrie](#)).

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

La réponse au chlorhydrate d'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 1. Il importe de suivre rigoureusement le schéma de perfusion recommandé.

**Tableau 1 - Recommandations de dose intraveineuse – 24 premières heures**

<b>Perfusions de charge</b>	
<b>Rapides :</b>	<b>150 mg au cours de 10 minutes (15 mg/min).</b> 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.
<b>Ensuite, Lentes :</b>	<b>360 mg au cours de 6 heures (1 mg/min).</b> Ajouter 18 mL de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection (900 mg) à 500 mL de Dextrose 5 % injection (concentration = 1,8 mg/mL).
<b>Ensuite, Perfusion de maintien</b>	
	<b>540 mg au cours de 18 heures (0,5 mg/min).</b> 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 2100 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 de chlorhydrate d'amiodarone intraveineux, 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 du chlorhydrate d'amiodarone intraveineux 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 peuvent passer au chlorhydrate d'amiodarone oral. La dose optimale pour passer de l'administration intraveineuse à orale de chlorhydrate d'amiodarone dépendra de la dose de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection déjà administrée ainsi que de la biodisponibilité du chlorhydrate d'amiodarone oral. Lors du passage au traitement oral par chlorhydrate d'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 chlorhydrate d'amiodarone de consulter, dans la monographie de produit, les renseignements sur l'administration de chlorhydrate d'amiodarone par voie orale lorsqu'il passe d'une administration par voie intraveineuse à une administration par voie orale.

Le [Tableau 2](#) indique les doses suggérées de chlorhydrate d'amiodarone oral 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 de chlorhydrate d'amiodarone administré par voies intraveineuse et orale, sur la base d'une biodisponibilité de 50 % de chlorhydrate d'amiodarone oral. **Veillez vous reporter à la monographie de produit des préparations orales de chlorhydrate d'amiodarone pour des informations détaillées sur la posologie et l'administration de chlorhydrate d'amiodarone oral.**

**Tableau 2 - Recommandations de posologie orale après une perfusion intraveineuse**

Durée de la perfusion de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection <sup>a</sup>	Dose journalière initiale de chlorhydrate d'amiodarone oral (mg)
<1 semaine	800 à 1600
1 à 3 semaines	600 à 800
>3 semaines <sup>b</sup>	400

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

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

### 4.3. Reconstitution

**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 3 - 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	CPV	Physiquement compatible, avec perte de chlorhydrate d'amiodarone de ≈ 10 à 12 % à 2 heures à température ambiante.
Dextrose 5 % dans l'eau	1,0 à 6,0	Polyoléfine, Verre	Physiquement compatible, sans perte de chlorhydrate d'amiodarone à 24 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 portions inutilisées doivent être jetées.

**Incompatibilité des mélanges :** Chlorhydrate d'amiodarone pour injection dans du Dextrose 5 % injection (D<sub>5</sub>W) est physiquement incompatible avec les médicaments apparaissant au [Tableau 4](#).

**Tableau 4 - Incompatibilité d'injection au site Y**

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

## 5. Surdose

On a signalé des cas de surdosage au chlorhydrate d'amiodarone pour injection, parfois mortels. Les effets d'un surdosage accidentel au chlorhydrate d'amiodarone pour injection 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 le chlorhydrate d'amiodarone ni la DEA ne sont dialysables.

### Traitement du surdosage

Il faut surveiller le rythme cardiaque et la tension artérielle du patient, 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 le chlorhydrate d'amiodarone ni son métabolite ne sont dialysables.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

**Tableau – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (IV)	Solution stérile, 50 mg/mL chlorhydrate d'amiodarone	Alcool benzylique, eau pour injection, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique et poly(sorbate) 80.

## Description

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

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est offert dans des fioles en verre ambré comme suit : 3 mL de charge dans des fioles de 5 mL, carton de 10.

Le bouchon de la fiole n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

## 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.**

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être dilué dans du Dextrose 5 % injection (dans des sacs en CPV ou des bouteilles en verre ou en polyoléfine), à une concentration variant entre 1 mg/mL à 6 mg/mL. Des pertes de chlorhydrate d'amiodarone d'environ 10 à 12 % ont été observées après 2 heures lorsque Chlorhydrate d'amiodarone pour injection était dilué dans du Dextrose 5 % injection dans des sacs en CPV. Ces pertes peuvent être attribuées à l'adsorption de chlorhydrate d'amiodarone au CPV. 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 du Dextrose injection.

## 7. Mises en garde et précautions

Voir la section 3, « [Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) »

## 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 professionnels de la santé 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 [1. Indications](#)).

## Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée sur le pouvoir cancérigène de chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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**

Le chlorhydrate d'amiodarone peut entraîner une aggravation de l'arythmie existante ou précipiter l'apparition d'une nouvelle arythmie. Le chlorhydrate d'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, le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone. L'association du chlorhydrate 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 le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate 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 du chlorhydrate d'amiodarone IV peut être mortelle chez ces sujets.

---

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

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, cet agent pose des problèmes de prise en charge majeurs, susceptibles d'être mortels dans une population à risque de mort subite. Il convient donc de faire tout son possible pour recourir d'abord à d'autres agents.

La difficulté d'administrer du chlorhydrate d'amiodarone de façon sûre et efficace comporte un risque notable pour les patients. Ceux chez qui le chlorhydrate d'amiodarone est indiqué 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 du chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone, la substitution d'un autre antiarythmique est compliquée du fait que la quantité du chlorhydrate d'amiodarone dans l'organisme évolue de façon graduelle, mais imprévisible. Un problème semblable se pose quand le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone a été administré en concomitance avec le sofosbuvir employé seul ou en association avec un autre antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C, comme le daclatasvir, le siméprévir ou le lédipasvir. Par conséquent, l'administration concomitante du chlorhydrate d'amiodarone avec ces agents est déconseillée.

Si l'emploi concomitant du chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone IV : elle est peu commune (<1 %) avec l'emploi de chlorhydrate d'amiodarone oral. Lors d'études cliniques, l'hypotension est survenue comme réaction indésirable chez 288 (16 %) des 1836 sujets traités par le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone est rarement utilisé 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, l'administration de 75

---

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

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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 hépatorenale dans les 24 heures suivant l'administration du traitement par le chlorhydrate d'amiodarone IV et sont décédés respectivement le 14<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> jour. Étant donné que ces deux cas de nécrose hépatique étaient peut-être attribuables à la rapidité de la perfusion et que l'hypotension est liée 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.**

### Surveillance et tests de laboratoire

---

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

Le chlorhydrate d'amiodarone ne doit être administré que par des professionnels de la santé 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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 devrait 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.

### **Considérations péri-opératoires**

#### **Dysfonctionnement primaire du greffon (DPI) après une transplantation cardiaque**

Il existe des preuves à l'appui basées sur des études observationnelles liant l'utilisation par le receveur du chlorhydrate d'amiodarone avant une transplantation cardiaque avec un risque accru de dysfonctionnement primaire du greffon. La certitude des données probantes est faible en raison du manque de randomisation et de la nature rétrospective de ces études observationnelles, qui sont susceptibles de confusion et de biais.

Le DPI est une complication potentiellement mortelle de la transplantation cardiaque qui se présente sous la forme d'un dysfonctionnement gauche, droit ou biventriculaire survenant dans les 24 premières heures suivant la greffe et pour lequel il n'y a pas de cause secondaire identifiable. Un DPI sévère peut être irréversible.

Pour les patients inscrits sur une liste d'attente pour une transplantation cardiaque, il convient d'envisager l'utilisation d'un autre médicament antiarythmique le plus tôt possible avant la transplantation.

## **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 [2. 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 du chlorhydrate d'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 du chlorhydrate 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 le chlorhydrate d'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<sup>+</sup> (augmentation des lymphocytes T supprimeurs ou cytotoxiques). Il faut cesser le traitement par le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone est posé, il faut interrompre le chlorhydrate d'amiodarone et prescrire une corticothérapie. En cas de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire provoquée par le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone IV a développé une fibrose pulmonaire. Cet état a été diagnostiqué trois mois après le traitement par le chlorhydrate d'amiodarone IV, période durant laquelle la patiente avait reçu le chlorhydrate d'amiodarone oral. Il faut cesser le traitement par le chlorhydrate d'amiodarone IV chez tout patient présentant un diagnostic de fibrose pulmonaire.

Lors d'études cliniques sur le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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 [8. 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 le chlorhydrate d'amiodarone.

## **7.1. Populations particulières**

### **7.1.1. Femmes enceintes**

Le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 [7. Mises en garde et précautions, Endocrinien/métabolisme, Hypo- ou hyperthyroïdie néonatale](#)), le chlorhydrate

d'amiodarone a causé une variété d'effets indésirables chez l'animal.

Dans une étude sur la reproduction au cours de laquelle on a administré le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone intraveineuse durant la grossesse que si les bienfaits possibles pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

On ne sait pas si l'emploi le chlorhydrate d'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.

### **7.1.2. Allaitement**

Le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone a présenté une viabilité réduite et une diminution des gains de poids corporel. Le risque d'ingestion du chlorhydrate d'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.

### **7.1.3. Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'amiodarone pour injection dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

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 le chlorhydrate d'amiodarone après la naissance.

Les informations suivantes sont fournies afin d'aider le professionnel de la santé 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 le conservateur alcool benzylique. Des cas d'effets indésirables graves et mortels, y compris le « syndrome du halètement », ont été rapportés chez des patients pédiatriques, en particulier chez les nouveau-nés prématurés et les nourrissons ayant reçu de l'alcool benzylique par voie intraveineuse. Les manifestations de cette affection comprenaient : acidose métabolique, détresse respiratoire, respiration haletante, dysfonction du système nerveux central, convulsions, hémorragies intracrâniennes, hypoactivité, hypotonie, insuffisances hépatique et rénale, hypotension, collapsus cardiovasculaire et décès. Les nourrissons prématurés et de faible poids à la naissance peuvent être plus susceptibles de développer ces effets indésirables, car ils peuvent avoir une capacité réduite à métaboliser l'alcool benzylique. La quantité minimale d'alcool benzylique pouvant entraîner une toxicité n'est pas connue.

Le chlorhydrate d'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 de chlorhydrate d'amiodarone à des concentrations plus élevées et à des débits inférieurs à ceux qui sont prévus dans le [4. 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 de chlorhydrate 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.

#### **7.1.4. Personnes âgées**

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.

## **8. Effets indésirables**

### **8.1. Aperçu des effets Indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement par le chlorhydrate

d'amiodarone en perfusion intraveineuse comprend la tachycardie ventriculaire, l'hypotension, l'arrêt cardiaque (asystolie/arrêt cardiaque/dissociation électromécanique) et le choc cardiogénique. Dans certains cas, le traitement par le chlorhydrate d'amiodarone IV a été associé à des anomalies touchant différents systèmes organiques, telles que des complications pulmonaires, notamment des maladies pulmonaires symptomatiques ; des complications cardiovasculaires, telles que l'aggravation des troubles du rythme, la bradycardie ou l'arrêt sinusal, l'insuffisance cardiaque congestive, la vascularite et l'angio-œdème ; et enfin, des complications hépatiques, incluant une hépatite symptomatique, une hépatite cholestatique et une cirrhose.

## 8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.*

Voir le [tableau 5](#) (amiodarone intraveineuse), ci-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 le chlorhydrate d'amiodarone IV 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 de chlorhydrate d'amiodarone IV 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 5](#) énumère les réactions médicamenteuses défavorables les plus répandues (incidence  $\geq 1$  %) pendant le traitement au chlorhydrate d'amiodarone IV 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 5 - Réactions médicamenteuses défavorables chez les patients recevant le chlorhydrate d'amiodarone intraveineuse lors d'études contrôlées et ouvertes ( $\geq$  incidence 1 %)**

Classification par système et organe/ Terme privilégié	Essais contrôlés (N=814)	Essais ouverts (N=1022)	Incidence totale (N=1836)
<b>Toute réaction indésirable</b>	412 (50,6 %)	384 (37,5 %)	796 (43,3 %)
<b>L'organisme globalement</b>	54 (6,6 %)	32 (3,1 %)	86 (4,6 %)
Fièvre	24 (2,9 %)	13 (1,2 %)	37 (2,0 %)
<b>Système cardio-vasculaire</b>	308 (37,8%)	264 (25,8 %)	572 (31,1 %)

Classification par système et organe/ Terme privilégié	Essais contrôlés (N=814)	Essais ouverts (N=1022)	Incidence totale (N=1836)
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 %)
<b>Système digestif</b>	102 (12,5 %)	97 (9,4 %)	199 (10,8 %)
Diarrhée	8 (<1 %)	12 (1,1 %)	20 (1,0 %)
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 %)
<b>Système hémique et lymphatique</b>	34 (4,1 %)	34 (3,3 %)	68 (3,7 %)
Thrombocytopénie	14 (1,7 %)	16 (1,5 %)	30 (1,6 %)
<b>Métaboliques et nutritionnelles</b>	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 %)
<b>Système nerveux</b>	46 (5,6 %)	38 (3,7 %)	84 (4,5 %)
<b>Système respiratoire</b>	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 %)
<b>Système uro-génital</b>	27 (3,3 %)	30 (2,9 %)	57 (3,1 %)
Fonction rénale anormale	8 (<1 %)	16 (1,5 %)	24 (1,3 %)

### Anomalies fréquemment observées

**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 [7. 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-oedème 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 [7. 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 [7. 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.

### 8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées, dans des rapports de pharmacovigilance, chez des patients recevant le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone présentaient un risque plus élevé de manifester des torsades de pointe.

De plus, chez des patients recevant les posologies recommandées, des rapports de pharmacovigilance ont fait état des réactions suivantes au point d'injection : douleur, érythème, œdème, changements pigmentaires, thrombose veineuse, phlébite, thrombophlébite, cellulite, nécrose et escarre (voir [4. Posologie et administration](#)).

Blessure, empoisonnement et complications procédurales : dysfonctionnement primaire du greffon après une transplantation cardiaque

## 9. Interactions médicamenteuses

### 9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

### **Anesthésiques par inhalation**

Une surveillance périopératoire étroite est recommandée chez les patients sous le chlorhydrate d'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**

Le chlorhydrate d'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 de chlorhydrate d'amiodarone après la pose d'un stimulateur cardiaque dans les cas d'arrêt sinusal ou de bradycardie sévère.

### **Inhibiteurs calciques**

Le chlorhydrate d'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 de chlorhydrate 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 chlorhydrate d'amiodarone et peut entraîner une hémorragie grave ou mortelle. Étant donné que l'administration concomitante de warfarine et de chlorhydrate 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 le chlorhydrate d'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 de chlorhydrate 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 du chlorhydrate d'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 chlorhydrate d'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 au chlorhydrate d'amiodarone ou à un autre agent seul. Durant

le passage au chlorhydrate d'amiodarone, les doses des agents administrés antérieurement doivent être réduites de 30 à 50 % plusieurs jours après l'ajout du chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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**

Le chlorhydrate d'amiodarone est transformé en déséthylamiodarone par le cytochrome P450 par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C8. L'isoenzyme CYP3A4 est présente dans le foie et les intestins (voir [10.3. Pharmacocinétique](#)). On sait que le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'amiodarone étant longue et variable, le risque d'une interaction n'existe pas seulement durant le traitement concomitant, mais également après l'arrêt du chlorhydrate d'amiodarone.

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

Le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone orale administré 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 :** Le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate 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 chlorhydrate d'amiodarone et peut entraîner une hémorragie grave ou mortelle. Étant donné que l'administration concomitante de warfarine et du chlorhydrate 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 le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'amiodarone. Il convient d'envisager la recherche d'effets toxiques et le dosage sériel de la concentration sérique du chlorhydrate 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 du chlorhydrate d'amiodarone.

#### **Antiviraux**

L'administration concomitante du chlorhydrate d'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 lédirpasvir) 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. Le chlorhydrate d'amiodarone inhibe l'isoenzyme CYP2D6.

Il y a des médicaments et des substances qui accélèrent la biotransformation du chlorhydrate d'amiodarone en stimulant la synthèse de l'isoenzyme CYP3A4 (induction enzymatique). Cela peut donner lieu à de faibles taux sériques de chlorhydrate 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 de chlorhydrate d'amiodarone orale diminue les concentrations sériques de chlorhydrate 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 le chlorhydrate d'amiodarone. Il faut choisir d'autres types de laxatifs.

### 9.3. Interactions médicament-comportement

L'interaction du chlorhydrate d'amiodarone pour injection avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

### 9.4. Interactions médicament-médicament

**Tableau 6 - Sommaire des interactions médicamenteuses avec le chlorhydrate d'amiodarone médicament dont les effets peuvent être potentialisés par le chlorhydrate d'amiodarone**

Le chlorhydrate d'amiodarone	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	Augmentation du temps de prothrombine.	N/A
Digoxine	Le chlorhydrate d'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.	N/A
Digitale	N/A	Avec le chlorhydrate d'amiodarone oral, 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	N/A	La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de chlorhydrate d'amiodarone et de dabigatran, en raison du risque d'hémorragie. Il peut être nécessaire de régler la posologie du dabigatran conformément aux indications de la monographie.
Quinidine	Le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone.
Procaïnamide	Le chlorhydrate d'amiodarone augmente les taux plasmatiques de procaïnamide et de n-acétyl-procaïnamide de 55 % et de 33 %,	La dose de procaïnamide doit être réduite du tiers (1/3) quand on lui ajoute le chlorhydrate

<b>Le chlorhydrate d'amiodarone</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
	respectivement, s'ils sont pris ensemble pendant moins de 7 jours.	d'amiodarone.
Flécaïnide	Des rapports ont indiqué une augmentation des taux plasmatiques de flécaïnide en présence de chlorhydrate d'amiodarone orale.	On doit 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 le chlorhydrate d'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.	N/A
Phénytoïne	Augmentation des taux sériques de phénytoïne.	N/A
Disopyramide	Augmentation de l'allongement de l'intervalle QT, ce qui pourrait causer une arythmie.	N/A
Fentanyl	Une hypotension, une bradycardie et une réduction du débit cardiaque sont possibles.	N/A
Cyclosporine	Le chlorhydrate d'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.	N/A
Fluoroquinolones, macrolides antibiotiques, 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 de chlorhydrate d'amiodarone et de fluoroquinolones, de macrolides ou d'azoles.	N/A

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique; PBPK = modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie; popPK = modélisation pharmacocinétique de la population

**Tableau 7 - Sommaire des interactions médicamenteuses avec le chlorhydrate d'amiodarone médicaments pouvant entraver l'action du chlorhydrate d'amiodarone**

<b>Le chlorhydrate d'amiodarone</b>	<b>Effet</b>
Cholestyramine	Elle augmente la recirculation entérohépatique du chlorhydrate d'amiodarone et peut en réduire les taux sériques et la t <sub>1/2</sub> .
Cimétidine	Elle augmente les taux sériques de chlorhydrate d'amiodarone.

Le chlorhydrate d'amiodarone	Effet
Phénytoïne	Elle abaisse les taux sériques de chlorhydrate d'amiodarone.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique; PBPK = modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie; popPK = modélisation pharmacocinétique de la population

## 9.5. Interactions médicament-aliment

### Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse inhibe la biotransformation, médiée par l'isoenzyme CYP3A4, le chlorhydrate d'amiodarone orale dans la muqueuse intestinale, ce qui provoque une élévation substantielle des taux plasmatiques de chlorhydrate 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 le chlorhydrate d'amiodarone orale. Cette information doit être prise en considération quand on passe de la forme intraveineuse à la forme orale de chlorhydrate d'amiodarone (voir [4. Posologie et administration](#)).

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

## 9.6. Interactions médicament-plante médicinale

### Millepertuis

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

## 9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10. Pharmacologie clinique

### 10.1. 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, le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'amiodarone dans les tissus nodaux est similaire à l'effet des médicaments de classe IV. En plus de bloquer les canaux sodiques, le chlorhydrate d'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).

Le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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) de chlorhydrate 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 du chlorhydrate d'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 antagonisme des adrénorécepteurs (activité de classe II).

### 10.2. Pharmacodynamique

On a signalé que le chlorhydrate d'amiodarone cause des effets vasodilatateurs et inotropes négatifs chez les animaux et l'humain. Après un traitement à long terme à l'aide du chlorhydrate 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 au chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone IV. 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 de chlorhydrate d'amiodarone.

### 10.3. Pharmacocinétique

#### Absorption

L'absorption du chlorhydrate d'amiodarone orale est lente et variable, les concentrations maximales de chlorhydrate 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 au chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'amiodarone orale. Leurs effets sur la biodisponibilité du chlorhydrate d'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 ( $C_{max}$ ) du chlorhydrate d'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**

Le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'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.

Le chlorhydrate d'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 de chlorhydrate 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 du chlorhydrate d'amiodarone. La déséthylamiodarone (DEA) est le principal métabolite actif du chlorhydrate d'amiodarone. À la dose d'entretien quotidienne habituelle de 400 mg de chlorhydrate d'amiodarone, les rapports moyens des taux à l'état d'équilibre DEA / chlorhydrate amiodarone variaient entre 0,61 et 0,93. Chez les patients recevant des doses d'attaque élevées de chlorhydrate d'amiodarone orale, les rapports DEA / chlorhydrate 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 chlorhydrate d'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 chlorhydrate d'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 chlorhydrate d'amiodarone durant le traitement de longue durée par le chlorhydrate d'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 du chlorhydrate d'amiodarone.

### Élimination

Le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire sont les principales voies d'élimination du chlorhydrate d'amiodarone. L'excrétion urinaire du chlorhydrate d'amiodarone ou de la DEA est négligeable. Ni le chlorhydrate d'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 de chlorhydrate 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 de chlorhydrate d'amiodarone**

Médicament	Clairance (mL/h/kg)	V <sub>c</sub> (L/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>½</sub> (jours)	Fixation de protéines	F <sub>orale</sub> (%)
Chlorhydrate d'amiodarone	90 à 158	0,2	40 à 84	20 à 47	>0,96	33 à 65
Déséthylamiodarone	197 à 290	-	68 à 168	≥AMI t <sub>½</sub>	-	-

**Remarques :** V<sub>c</sub> et V<sub>ss</sub> se reportent aux volumes centraux et à l'état d'équilibre de distribution tirés d'études IV; F<sub>orale</sub> est la disponibilité systémique du chlorhydrate d'amiodarone orale. « - » signifie non disponible. AMI est chlorhydrate d'amiodarone. t<sub>½</sub> = 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 du chlorhydrate d'amiodarone à l'état d'équilibre de 1 à 2,5 mg/L ont été efficaces avec une toxicité minimale suite au chlorhydrate d'amiodarone orale chronique.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation pédiatrique.
- **Personnes âgées :** 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 [7. 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.

### **11. Conservation, stabilité et mise au rebut**

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

### **12. Particularités de manipulation du produit**

#### **Produits parentéraux**

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. Jeter toute portion inutilisée.

## Partie 2: Renseignements scientifiques

### 13. Renseignements pharmaceutiques

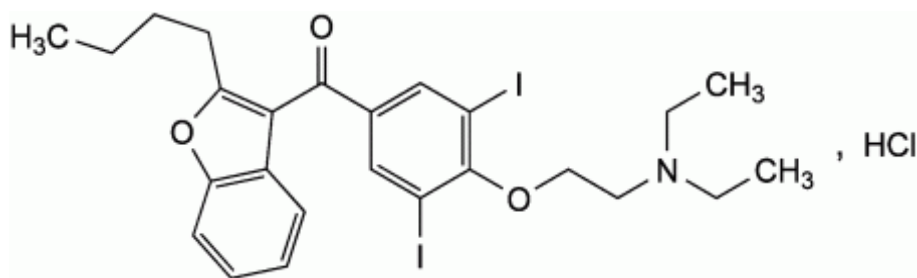
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : chlorhydrate d'amiodarone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{25}H_{29}I_2NO_3HCl$ , 681,8 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

Valeur pKa : 6,64

Point de fusion : 159-163 °C

Norme pharmaceutique : Ph. Eur.

#### Caractéristiques du produit :

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.

## 14. Études cliniques

### Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 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 de chlorhydrate 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 antiarhythmique à début rapide. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, le traitement par le chlorhydrate d'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 de chlorhydrate d'amiodarone IV administrée par schémas perfusionnels à 2 ou 3 paliers.	Patients présentant une TV/FV récurrente et réfractaire.	Activité antiarhythmique à début rapide. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, le traitement par le chlorhydrate d'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	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 Episode/jour ( $p = 0.07$ , test bilatéral). Les perfusions complémentaires ont été significativement moins

Médicament / Voie d'administration	Type d'étude	Posologie	Patients/ indication	Résultats
		été maintenue jusqu'à 48 heures.		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 le chlorhydrate d'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; le chlorhydrate d'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 le chlorhydrate d'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de tachycardie ventriculaire.

L'efficacité du traitement aigu par le chlorhydrate d'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.

## 15. Microbiologie

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est une solution de chlorhydrate 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.

## 16. Toxicologie non-clinique

### 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). Le chlorhydrate d'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 - Chlorhydrate d'amiodarone orale : études de toxicité aiguë**

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

\* Le rapport n'identifie pas la souche.

**Tableau 12 - Chlorhydrate d'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 <sub>50</sub> IV était de 135 mg/kg. Une dyspnée entraînant une cyanose a été observée avant la mort.
Rat/Wistar	IV	100, 120, 140, 160,	La DL <sub>50</sub> IV était de 150 mg/kg.

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

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

### Toxicité à long terme / carcinogénicité

#### Tableau 13 - Chlorhydrate d'amiodarone intraveineuse : études de toxicité subchronique

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

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>l'hématocrite et de l'hémoglobémie) et biochimiques (taux accrus de cholestérol [de 122 à 216 %], de triglycérides, d'alanine-aminotransférase, de phosphatase alcaline, de potassium et de T<sub>4</sub>; et baisse des taux de protéines et du rapport T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>) sont survenus quelle que soit la dose, mais le plus souvent à 30 mg/kg et plus.</p> <p>Des changements dans les paramètres cardiaques (réduction de la fréquence cardiaque, allongement des segments PR et ST et augmentation de l'amplitude de l'onde T) sont survenus à la dose de 60 mg/kg. Une augmentation du poids hépatique a été observée chez tous les groupes sous traitement médicamenteux, tandis que le poids des surrénales et de la prostate a diminué à la dose de 60 mg/kg. Des changements 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</p>

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			animaux traités. En conséquence des effets observés, il n'a pas été possible de déterminer un niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL).
Babouin / <i>Papio papio</i>	IV	0, 12,5, 25 et 50 / 4 semaines	<p>Une femelle recevant la dose de 12,5 mg/kg et les 4 animaux recevant celle de 50 mg/kg sont morts ou ont été sacrifiés <i>in extremis</i>. La dose de 50 mg/kg a entraîné des modifications graduelles de l'état général des animaux (prostration, horripilation) à partir de la deuxième semaine. Une diminution de la consommation alimentaire dans tous les groupes d'animaux traités était associée à une perte de poids dans les groupes recevant 25 et 50 mg/kg. Une diminution de la fréquence cardiaque (allongement du segment ST) a été notée chez les animaux des groupes recevant 25 et 50 mg/kg. Des changements dans les paramètres hématologiques (baisse du compte érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine; augmentation du nombre de réticulocytes, de polynucléaires neutrophiles et de monocytes) et biochimiques (augmentation des taux de bilirubine, de triglycérides, d'azote uréique sanguin, de créatinine et de T<sub>4</sub>) ont été observés dans tous les groupes d'animaux traités. La majorité de ces changements ont été observés chez les animaux traités à raison de 25 et 50 mg/kg.</p> <p>Chez tous les animaux, le poids de la thyroïde avait augmenté quelle que soit la dose. Le poids du foie et des reins avait augmenté chez ceux recevant de fortes doses et on a constaté une diminution du poids du thymus proportionnelle à la dose. Une décoloration et un aspect cirrhotique du foie ont été observés chez les 4 babouins recevant une dose de 50 mg/kg. Chez les trois animaux qui sont morts pendant l'étude, on a constaté des lésions cardiaques, et deux d'entre eux présentaient un thrombus adhérent à l'endocarde et aux valves au niveau du cœur</p>

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>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 - Chlorhydrate d'amiodarone orale : études de toxicité chronique**

Espèce / Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Rat / Wistar	Orale (gavage)	100, 200, 300, 450 ou 600 / 3 semaines*	La DL <sub>50</sub> était de 420 mg/kg.
Rat / Wistar	Orale (gavage)	0, 100, 200, 300, 450 ou 600 / 3 semaines*	La DL <sub>50</sub> était supérieure à 600 mg/kg. Il s'est produit une diminution, liée à la dose, du poids corporel moyen des mâles aussi bien que des femelles.
Rat / Crl BR	Orale (gavage)	10, 19, 37,5, 75 ou 150 / 4 semaines	Le traitement médicamenteux à 37,5 mg/kg ou moins n'a produit aucune réaction indésirable. À des doses de 75 ou 150 mg/kg, la santé des animaux s'est détériorée. Une

Espèce / Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>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 plus. Il y avait un accroissement de T<sub>4</sub> et une diminution du ratio T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> à 75 mg/kg et 150 mg/kg.</p> <p>À 75 et 150 mg/kg, il y avait un accroissement du poids pulmonaire et surrénal, et une baisse des poids du thymus, de la prostate, de la vésicule séminale, de l'utérus et des ovaires. À 37,5 mg/kg et plus, le poids relatif du foie semblait légèrement augmenté chez les femelles. Macroscopiquement, la seule observation associée au médicament était une coloration jaune des ganglions lymphatiques mésentériques chez la plupart des animaux traités à 75 et 150 mg/kg. Histologiquement, ceci s'est avéré être une accumulation liée à la dose des macrophages mousseux touchant les ganglions lymphatiques mésentériques, avec extension au foie, à la rate et aux poumons. La corticosurrénale contenait une substance de type lipidique. Il y avait un degré modéré d'involution du thymus observée chez les animaux du groupe à fortes doses, et cet effet était probablement associé au stress à ce niveau. La thyroïde des animaux traités présentait une apparence histologique d'activité accrue.</p>
Rat / Fisher 344	Orale (gavage)	Contrôle du véhicule, 160 / 7 jours**	Les animaux traités présentaient des signes de toxicité dès le quatrième jour de l'administration. Ces signes comprenaient une faiblesse accompagnée d'horripilation, d'épistaxis et de ramollissement des selles. Ces symptômes ne se sont pas inversés avant 8 jours après que le traitement ait cessé et ils ont souvent persisté jusqu'au 20 <sup>e</sup> jour. Un décès est survenu le jour 7

Espèce / Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>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>
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	Contrôle du	Une diminution de 38 % du poids corporel moyen était

Espèce / Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
	(capsule)	véhicule, 100, 200 ou 300 / 3 mois*	<p>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. Concomitamment avec la détresse épigastrique, les chiens recevant 150 mg/kg ont présenté une 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>

Espèce / Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<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 (alimentation)	Contrôle alimentaire, 30 ou 60 / 9 mois	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 du chlorhydrate d'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.
Cochon*	Orale (alimentation)	Contrôle alimentaire, 10, 20, 50 ou 150 / 3 mois	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.

Espèce / Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<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 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 demi. 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 suggérait 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 (alimentation)	Contrôle alimentaire, 50 /10 mois	<p>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>
<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 - Chlorhydrate d'amiodarone orale : études de toxicité chronique/cancérogénicité**

Espèce / Souche	Mode d'administration	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</p>

Espèce / Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>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 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.</p>

**Tableau 16 - Chlorhydrate d'amiodarone orale : études de toxicité chronique**

Espèce / Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Chien / Beagle	Orale (gavage)	0, 12,5, 25, 50, 100/12 mois, plus une période de recouvrement de trois mois	<p>Une mortalité et des signes cliniques indésirables (troubles d'équilibre et de locomotion, vomissement, diarrhée, tremblements) sont survenus à 25 mg/kg/jour et plus. Les électrocardiogrammes étaient altérés à 50 et 100 mg/kg/jour. Une dyslipidose, caractérisée par la présence de cellules mousseuses, a été observée à 25 mg/kg/jour et plus dans les ganglions lymphatiques et les poumons. Dans le poumon, ces lésions sont apparues entièrement réversibles après trois mois sans traitement à 25 mg/kg/jour. La dyslipidose pouvait être liée à des accroissements du cholestérol total et estérifié (sans aucune modification du ratio), ainsi qu'à un accroissement modéré mais irrégulier des triglycérides et des phospholipides. Un syndrome de malabsorption est survenu chez certains animaux traités à 100 mg/kg/jour. Ce syndrome se caractérisait par la diarrhée, le vomissement, l'anorexie, la perte pondérale, et l'atrophie partielle ou subtotale des villi jéjunaux accompagnée de la présence de cellules mousseuses observée histologiquement.</p> <p>Les changements de la fonction thyroïdienne se caractérisaient par un accroissement de T<sub>4</sub> aux niveaux posologiques de</p>

Espèce / Souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			12,5 mg/kg/jour et plus, sans aucune variation des niveaux de T <sub>3</sub> ou du poids de la thyroïde. Aucun changement pathologique attribué au traitement médicamenteux n'a été observé dans cet organe. L'accroissement de T <sub>4</sub> était réversible à la fin de la phase de recouvrement. Des effets indésirables mineurs tels que la cholestase et des changements non spécifiques tels que la régression ou disparition du thymus, l'amyotrophie et la spermatogenèse altérée chez les mâles ont également été observés aux niveaux posologiques de 50 et de 100 mg/kg/jour.

### Toxicologie pour la reproduction et le développement

Des études sur la toxicologie de la reproduction ont été effectuées par administration orale aussi bien qu'intraveineuse. Le chlorhydrate d'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 - Chlorhydrate d'amiodarone orale : études sur la reproduction**

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Souris / NMRI	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100 / du 1 <sup>er</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation.	Le traitement médicamenteux n'a entraîné aucune malformation fœtale chez les souriceaux. Cependant, on a observé une nette diminution du nombre de petits sur la portée en raison du nombre accru de résorptions. On a conclu, à partir des résultats de cette étude, que le chlorhydrate d'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.

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Souris / Charles River	Oral (gavage)	0 (témoin : véhicule), 5, 50 ou 100 / du 1 <sup>er</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation; 50 mg/kg dans un groupe additionnel du 6 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation.	Le traitement médicamenteux à raison de 50 mg/kg administré du 6 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation ne semblait pas produire des réactions toxiques chez le fœtus. Aux doses de 5, 50 et 100 mg/kg, administrées du 1 <sup>er</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation, la substance n'a entraîné aucune réduction du nombre de nidations et n'a causé aucune malformation fœtale. L'étude n'a démontré aucun effet tératogène chez les souris.
Rat / OFA / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	Témoin (véhicule), 10, 30, 60 ou 90 / <b>Mâles</b> - 64 jours avant l'accouplement et tout le long de la période d'accouplement. <b>Femelles</b> - 64 jours avant l'accouplement, tout au long de la période d'accouplement, pendant la gestation et jusqu'à la fin, le 21 <sup>e</sup> jour du post-partum.	<p>Il n'y a pas eu d'effets sur la survie de F<sub>0</sub>, ni sur les observations cliniques ou sur celles du post-partum. Les femelles ayant reçu 60 mg/kg ont accusé une légère diminution du gain de poids corporel à partir de la 8<sup>e</sup> semaine, et, dans le cas de celles recevant 90 mg/kg, cette diminution a duré tout au long de la période d'accouplement et de gestation. Cette baisse peut avoir été la conséquence d'une réduction significative du poids et de la taille de la portée de ces groupes. Les mâles ont accusé une baisse marginale de gain pondéral seulement quand ils recevaient la dose la plus élevée. La consommation d'aliments était comparable dans l'ensemble des groupes. Il n'y a pas eu d'effets sur le caractère du cycle œstral et l'intervalle avant le coït. Cependant, le coefficient de fécondité était sensiblement diminué chez les animaux du groupe recevant 90 mg/kg.</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 liée au médicament chez la progéniture. La viabilité postnatale était réduite chez le groupe</p>

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>recevant 90 mg/kg. La croissance et le développement fonctionnel de la progéniture étaient comparables chez l'ensemble des groupes, sauf chez celui recevant 90 mg/kg, où le gain pondéral des petits était très diminué du 1<sup>er</sup> au 10<sup>e</sup> jour du post-partum, mais pas par la suite.</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> <p>Le développement fonctionnel de deux des cinq sens classiques (ouïe et vision) et des réflexes des petits était comparable parmi tous les animaux des groupes traités et témoins, comme l'était le gain pondéral à partir du 40<sup>e</sup> jour et les cycles oestriques du 80<sup>e</sup> au 100<sup>e</sup> jour du post-partum.</p>
Rat / Wistar	Oral (gavage)	Témoin (eau) et 200 / du 1 <sup>er</sup> au 21 <sup>e</sup> jour de gestation	<p>Les femelles sous traitement médicamenteux ont affiché des résultats défavorables à l'examen physique (apragmatisme, pelage hérissé et terne) et une diminution du gain pondéral. Une conjonctivite et une suppuration nasale sanguinolente ont été observées chez plusieurs des rats traités. Six des 30 rats traités sont morts au cours de l'étude. On a observé chez ces animaux la présence de macérations des viscères abdominales et une entérite sévère. La mortalité mise à part, le pourcentage de réussite des accouplements était comparable dans le groupe traité et le groupe témoin.</p> <p>Le traitement médicamenteux (200 mg/kg) était associé à des effets toxiques sur l'embryon. Le nombre de résorptions exprimé en pourcentage des gestations ou en pourcentage des nidations fœtales était sensiblement augmenté dans le groupe traité comparativement aux témoins. Le pourcentage de femelles présentant des fœtus ayant des malformations majeures, et</p>

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>le pourcentage de fœtus présentant des malformations majeures ont augmenté dans le groupe traité. Par ailleurs, vu le nombre restreint de portées viables provenant des rates traitées, on ne peut tirer de conclusion en ce qui concerne les effets tératogènes. Le poids moyen des fœtus du groupe traité était aussi légèrement inférieur par rapport au groupe témoin.</p>
Rat / Sprague - Dawley	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 10, 30 ou 90 / 64 jours avant l'accouplement, durant la période de croisements et du 1 <sup>er</sup> au 19 <sup>e</sup> jour de gestation (femelles seulement)	<p>Avant l'accouplement, les animaux traités n'ont manifesté aucun changement au niveau du comportement, de la consommation d'aliments ou des cycles œstraux. Le gain pondéral moyen était légèrement diminué chez les femelles recevant 90 mg/kg. Bien que sept morts soient survenues durant la période précédant l'accouplement, aucun de ces cas n'était jugé lié au traitement par le chlorhydrate d'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 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</p>

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			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 le chlorhydrate d'amiodarone était sans effet potentiellement tératogène chez les rates.
Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0 (témoin : véhicule), 10, 30 ou 90 / du 14 <sup>e</sup> jour de gestation au 21 <sup>e</sup> jour du post-partum	Il n'y a eu aucune manifestation clinique de toxicité et aucune rate n'est morte. Une baisse du gain pondéral moyen chez les mères a été observée à partir du 16 <sup>e</sup> jour de gestation dans le groupe traité à raison de 90 mg/kg. Aucune différence de gain pondéral n'a été constatée durant l'allaitement. La durée de la période de gestation est demeurée inchangée et le traitement par Le chlorhydrate d'amiodarone n'a eu aucun effet sur la parturition. Le ratio moyen taille de portée vive / sexe était comparable chez les groupes traités et témoins. Le poids fœtal moyen était notablement diminué (18 % plus faible par rapport aux témoins) seulement chez les animaux recevant 90 mg/kg. Cette différence s'est accrue aux 4 <sup>e</sup> et 10 <sup>e</sup> jours de vie néonatale (-29 et -31 % respectivement), mais est demeurée stable par la suite. Bien que le nombre de petits nés des femelles traitées dans ce groupe était le même que dans le groupe témoin, le taux de mortalité néonatale y était plus élevé. De cette progéniture terminale, un tiers des petits sont morts durant la période allant de la naissance au 4 <sup>e</sup> jour, et le reste entre le 5 <sup>e</sup> jour et le sevrage. L'autopsie n'a révélé aucune anomalie liée à l'ingestion du médicament chez aucun des petits sacrifiés le 21 <sup>e</sup> jour. Un des petits du groupe recevant 10 mg/kg a manifesté une agénésie du membre arrière droit et une queue courte.
Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100 / du 1 <sup>er</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	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

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			notable entre les groupes traités et non traités dans le ratio nombre de fœtus vivants à terme / nombre de nidations. Aucun des fœtus examinés ne manifestait de malformations externes quelconques ni d'anomalies microscopiques ou squelettiques.
Lapin / Lièvre belge	Oral (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100 / du 1er au 18e jour de gestation	Ni le nombre des nidations ni celui des fœtus vivants observés au moment du sacrifice ne semblaient varier selon qu'il s'agissait des groupes traités ou des témoins. Le nombre des résorptions fœtales était plus élevé que chez les témoins, dans les groupes traités à doses faibles et moyennes, mais était inférieur dans le groupe à doses élevées. Le traitement médicamenteux n'a pas modifié la fécondabilité des animaux. L'examen des fœtus n'a révélé aucune malformation.

**Tableau 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 ( $\approx 100$ mcg/bac), aucun accroissement de la lyse spontanée n'est survenu.
Test de micronoyau	Souris / Charles River	50, 100, 225 mg/kg (chaque animal a reçu 2 injections intrapéritonéales administrées au cours d'une période de 24 heures)	Le traitement médicamenteux n'a provoqué aucun accroissement du nombre de micronoyaux pour 200 érythrocytes polychromatiques.

**Tableau 19 - Chlorhydrate d'amiodarone intraveineuse : études sur la reproduction**

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Rat / CD BR	IV (perfusion)	0 (solution saline), 0 (bouillon), 25 et 50, 100 / du 8 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation	<p>Une augmentation de l'incidence des anomalies physiques mineures liées au mode d'injection et des anomalies autopsiques ont été observées au fur et à mesure de l'augmentation des doses et de la durée du traitement. Les gains de poids étaient diminués dans le groupe témoin recevant le bouillon. Une diminution du gain de poids, associée à la dose, a été observée chez les animaux des groupes recevant 50 à 100 mg/kg, comparativement à ceux des groupes témoins recevant une solution saline ou du bouillon. La consommation alimentaire était diminuée chez les animaux recevant 100 mg/kg, par rapport à ceux de l'un ou l'autre groupe témoin.</p> <p>Le taux de résorptions fœtales a augmenté, tandis que la taille vive de la portée et le poids à la naissance ont diminué à une dose de 100 mg/kg. Un retard de l'ossification sternale et métacarpienne a été observé avec la dose de 100 mg/kg. Ce retard était réversible et a été associé à la diminution du poids à la naissance pour ce groupe particulier. Le tissu thyroïdien des fœtus semblait normal dans tous les groupes,</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 taux de résorptions, la diminution de la taille vive de la portée, le poids à la naissance et le retard de l'ossification sternale et métacarpienne.</p>
Lapin / Hollandais	IV	0, 5, 10 et 25 / du 8 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation	<p>On n'a observé aucune modification associée à la dose sur le comportement ou le poids des mères pendant l'étude. Le seul signe de toxicité observé chez les mères consistait en une augmentation significative de la mortalité dans les groupes recevant la plus forte dose. La mortalité était de 1, 3, 5 et 8 animaux dans le groupe témoin et ceux recevant les doses faible, moyenne et élevée, respectivement. Les examens autopsiques ont révélé des dégénérescences hépatiques dans le</p>

Espèce / Souche	Mode d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			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 fœtus était significativement diminué dans le groupe recevant les doses faible ou moyenne. Des signes notables d'embryotoxicité étaient présents dans les groupes recevant 10 et 25 mg/kg. Toutefois, on n'a pas observé de différence significative dans le nombre d'anomalies congénitales mineures, ni aucune anomalie congénitale majeure.

IV = Administration intraveineuse

## 17. Monographies de référence

1. Cordarone, comprimés 200 mg, numéro de contrôle de la présentation 189723, Monographie de produit, Pfizer Canada Inc. (2016-02-18).
2. Amiodarone hydrochloride pour injection, Solution, 50 mg / mL, numéro de contrôle de la présentation 291661, Monographie de produit, Sandoz Canada Inc. (2025-05-13).

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr Chlorhydrate d'amiodarone pour injection

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Chlorhydrate d'amiodarone pour injection**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Chlorhydrate d'amiodarone pour injection**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection peut entraîner des effets secondaires graves et potentiellement mortels, notamment des problèmes graves au niveau :

- des poumons,
- du foie, et
- du cœur.

En raison de ces risques :

- Ne prenez Chlorhydrate d'amiodarone pour injection que s'il vous a été prescrit par un professionnel de santé.
- Vous commencerez votre traitement à l'hôpital, sous la supervision de professionnels de santé expérimentés.
- Votre état de santé sera étroitement surveillé avant, pendant et après le traitement.

#### À quoi sert Chlorhydrate d'amiodarone pour injection :

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est utilisé chez l'adulte pour traiter certains troubles du rythme cardiaque (arythmies) potentiellement mortels.

#### Comment fonctionne Chlorhydrate d'amiodarone pour injection :

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection appartient à un groupe de médicaments appelés antiarythmiques. Il agit en bloquant certains canaux dans le cœur, ce qui aide à rétablir ou à maintenir un rythme cardiaque normal.

#### Les ingrédients de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection sont :

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'amiodarone

Ingrédients non médicamenteux : alcool benzylique, eau pour injection, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique et poly(sorbate)-80.

**Chlorhydrate d'amiodarone pour injection se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Solution : 50 mg/mL de chlorhydrate d'amiodarone.

**N'utilisez pas Chlorhydrate d'amiodarone pour injection dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'amiodarone ou à l'un des autres ingrédients contenus dans Chlorhydrate d'amiodarone pour injection;
- vous présentez un choc cardiogénique (le cœur n'est pas capable de pomper suffisamment de sang vers les organes du corps) ;
- vous souffrez de l'un des problèmes cardiaques suivants :
  - dysfonction sévère du nœud sinusal entraînant une bradycardie (le stimulateur cardiaque naturel du cœur ne fonctionne pas correctement, provoquant un rythme cardiaque lent) ;
  - bloc auriculo-ventriculaire de second ou troisième degré (trouble des signaux électriques du cœur, provoquant un retard ou un blocage complet du rythme cardiaque) ;
  - épisodes de bradycardie entraînant une syncope (baisse du rythme cardiaque provoquant des évanouissements), sauf si un stimulateur cardiaque est utilisé pour réguler le rythme cardiaque.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- vous avez ou avez eu d'autres problèmes cardiaques ;
- vous prévoyez de subir une greffe du cœur ou êtes en attente d'une greffe du cœur ;
- vous avez un défibrillateur implanté ou un stimulateur cardiaque ;
- vous avez déjà reçu des défibrillations électriques (chocs électriques destinés à aider le cœur à retrouver un rythme normal) ;
- vous avez des problèmes de foie (par exemple, une hépatite) ;
- vous avez des problèmes intestinaux (par exemple, une diarrhée sévère ou une diarrhée persistante pendant une longue période) ;
- vous présentez un taux faible de potassium (hypokaliémie) ou de magnésium (hypomagnésémie) ;
- vous avez ou avez eu des problèmes de thyroïde ;
- vous êtes une personne âgée ;
- vous allaitez ou envisagez d'allaiter. Chlorhydrate d'amiodarone pour injection peut passer dans le lait maternel ;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, informez immédiatement votre professionnel de santé afin de discuter des risques pour vous et votre bébé.

**Autres mises en garde :**

- **Examens et contrôles :** Votre professionnel de santé surveillera et évaluera votre état de santé avant, pendant et après votre traitement par Chlorhydrate d'amiodarone pour injection. Cela comprend la surveillance des éléments suivants :
  - votre cœur (par exemple, le rythme cardiaque, les battements du cœur et son système électrique) ;
  - votre glande thyroïde ;
  - votre foie ;

- vos taux d'électrolytes (par exemple, potassium, magnésium, etc.) ;
  - votre respiration et vos poumons ;
  - votre vision.
- **Pédiatrie** : Chlorhydrate d'amiodarone pour injection contient de l'alcool benzylique. Des effets secondaires graves (par exemple, le syndrome de halètement), y compris des décès, ont été rapportés chez des nouveau-nés ou des nourrissons ayant reçu de l'alcool benzylique par voie intraveineuse (dans les veines).

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec Chlorhydrate d'amiodarone pour injection :**

- bêtabloquants, médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle (par exemple, le propranolol).
- ciclosporine, un médicament utilisé pour prévenir le rejet d'un organe.
- médicaments utilisés pour traiter la dépression (par exemple, la trazodone et le millepertuis).
- anticoagulants, médicaments utilisés pour fluidifier le sang ou prévenir la formation de caillots sanguins (par exemple, la warfarine, le clopidogrel et le dabigatran).
- digoxine et digitaline, médicaments utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques.
- les médicaments utilisés pour réduire l'hypercholestérolémie (par exemple, la cholestyramine, la simvastatine et l'atorvastatine).
- les antiviraux, médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C (par exemple, sofosbuvir, daclatasvir, siméprévir et ledipasvir).
- antiarythmiques, médicaments utilisés pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque (par exemple, procaïnamide, quinidine, disopyramide et flécaïnide).
- inhibiteurs de protéase, médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (par exemple, l'indinavir).
- phénytoïne, un médicament utilisé pour prévenir les crises d'épilepsie.
- inhibiteurs calciques, médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle (par exemple, le vérapamil et le diltiazem).
- cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les ulcères.
- fentanyl, un médicament utilisé pour traiter la douleur.
- antibiotiques, médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (par exemple, fluoroquinolones et rifampicine).
- antifongiques, médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (par exemple, les azoles).
- anesthésiques, médicaments utilisés pour prévenir la douleur (par exemple, la lidocaïne).
- antihistaminiques, médicaments utilisés pour prévenir et traiter les symptômes d'allergie (par exemple, loratadine).
- dextrométhorphan, un médicament utilisé pour soulager la toux.
- méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter le cancer et les maladies infectieuses.
- laxatifs stimulants, médicaments utilisés pour traiter la constipation.

**Comment utiliser Chlorhydrate d'amiodarone pour injection :**

Votre professionnel de santé préparera et vous administrera Chlorhydrate d'amiodarone pour injection à l'hôpital. Vous recevrez Chlorhydrate d'amiodarone pour injection par voie intraveineuse (c'est-à-dire « par IV » ou « en intraveineuse »).

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de santé déterminera la dose appropriée de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection pour vous. Cela dépendra de votre âge, de votre état de santé, des autres médicaments que

vous prenez et de votre réaction au Chlorhydrate d'amiodarone pour injection. Votre professionnel de santé pourra également ajuster votre dose afin de prescrire la dose efficace la plus faible possible.

Une fois que votre rythme cardiaque sera revenu à la normale, votre professionnel de santé pourra vous prescrire une forme orale de chlorhydrate d'amiodarone.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation Chlorhydrate d'amiodarone pour injection :**

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Chlorhydrate d'amiodarone pour injection. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection peuvent inclure :

- une sensation de désorientation,
- des troubles de l'érection,
- une baisse de la libido,
- des hallucinations,
- une altération de l'odorat.

**Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Problèmes oculaires :</b> vision floue, vision trouble, halos visuels, sécheresse oculaire, inconfort oculaire, sensation de sable dans les yeux, douleur dans ou autour de l'œil, difficulté à distinguer les couleurs, taches aveugles ou perte de la vision.			✓
<b>Fréquent</b>			

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Problèmes cardiaques :</b> évanouissements, étourdissements, sensation de tête légère, douleur thoracique, essoufflement, palpitations, cœur qui bat rapidement, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, fatigue, perte de connaissance, pouls faible ou tension artérielle basse.		✓	
<b>Hypotension (basse pression artérielle) :</b> étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère, vision floue, nausées, vomissements ou fatigue (peuvent survenir lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout).		✓	
<b>Problèmes rénaux :</b> fatigue, gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds, mictions plus ou moins fréquentes, confusion, nausées, vomissements, essoufflement, hypertension artérielle, perte d'appétit ou douleur thoracique.		✓	
<b>Problèmes hépatiques :</b> inconfort et douleurs abdominales, sensation de ballonnement, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, perte d'appétit, fatigue, nausées ou vomissements.		✓	
<b>Problèmes pulmonaires :</b> essoufflement, respiration superficielle, difficulté à respirer, toux, faiblesse, perte de poids, fatigue, gêne thoracique, respiration sifflante, sensation d'oppression dans la poitrine, confusion, lèvres bleues ou fièvre.			✓

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Problèmes thyroïdiens :</b> variation anormale du poids, rythme cardiaque anormalement rapide ou lent, palpitations, transpiration excessive, tremblements, fatigue, diarrhée, peau et cheveux secs, faiblesse musculaire, constipation, thyroïde hypertrophiée, gonflement à la base du cou, difficulté à avaler, difficulté à respirer, sensation d'oppression dans la gorge ou toux.		✓	
<b>Inconnue</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> difficulté à avaler, difficulté à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, nausées, vomissements, urticaire, éruption cutanée ou gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
<b>Problèmes sanguins :</b> ecchymoses faciles, ecchymoses inexpliquées, saignements prolongés, saignements de nez fréquents, fatigue, pâleur de la peau, essoufflement, urine foncée, infections, faiblesse, fièvre, frissons, perte de poids, maux de gorge ou ulcères buccaux.		✓	
<b>Réactions au site d'injection :</b> gonflement, irritation, rougeur, douleur, infection ou desquamation de la peau au niveau du site d'injection.	✓		
<b>Problèmes de mouvement :</b> tremblements, mouvements involontaires anormaux, manque de coordination, changement du schéma de marche normal, étourdissements, fatigue, picotements, sensation de brûlure, faiblesse musculaire ou perte de sensation.		✓	

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas)</b> : douleur abdominale supérieure, fièvre, rythme cardiaque rapide, nausées, vomissements ou sensibilité à la palpation de l'abdomen.		✓	
<b>Réactions cutanées graves</b> : sensibilité accrue au soleil, peau de couleur bleu-gris, éruption cutanée, peau sèche, démangeaisons, cloques, apparition de nouvelles taches sur la peau, rougeur, formation de cloques, desquamation de la peau ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, fièvre, frissons ou douleurs corporelles.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Chlorhydrate d'amiodarone pour injection doit être conservé par votre professionnel de santé entre 15-30°C. Protéger de la lumière et de la chaleur excessive.  
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur Chlorhydrate d'amiodarone pour injection :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-399-9091.

Le présent feuillet a été rédigé par :

JAMP Pharma Corporation  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation : 2026-01-21