

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION, USP

Chlorhydrate d'amiodarone injectable

Solution pour injection

50 mg / mL

USP

Agent antiarythmique

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision : 5 août 2022

N° de contrôle de la présentation : 259964

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	28
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	33
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ESSAIS CLINIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
MICROBIOLOGIE.....	38
TOXICOLOGIE	39
Toxicité à long terme/carcinogénicité.....	40
RÉFÉRENCES	59
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	64

Pr CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution, 50 mg/mL	Alcool benzylique, Polysorbate 80, Eau pour injection.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP ne doit être utilisé que par des médecins qui connaissent bien toutes les modalités thérapeutiques pour le traitement des arythmies ventriculaires récurrentes potentiellement mortelles et qui ont accès (directement ou en adressant le patient à un autre médecin) aux appareils de surveillance appropriés, dont la surveillance continue par ÉCG (en milieu hospitalier tout comme ambulatoire) et la technique électrophysiologique.

Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP est indiqué pour l'instauration du traitement de la fibrillation ventriculaire (FV) documentée, potentiellement mortelle, à récurrence fréquente et de la tachycardie ventriculaire (TV) avec instabilité hémodynamique, chez les patients réfractaires à tout autre traitement. En outre, le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP peut être prescrit pour traiter des patients présentant une TV/FV chez qui l'emploi de l'amiodarone par voie orale est indiqué, mais qui ne sont pas en mesure de recevoir un médicament par la voie orale. Pendant ou après le traitement, on peut remplacer l'amiodarone pour injection intraveineuse par l'amiodarone orale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il y a lieu d'utiliser le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP dans le traitement aigu jusqu'à ce que les arythmies ventriculaires du patient soient stabilisées. Dans la plupart des cas,

il sera nécessaire de poursuivre cette thérapie pendant 48 à 96 heures, mais l'administration intraveineuse de l'amiodarone peut être étendue sur de plus longues périodes, s'il y a lieu.

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate d'amiodarone est contre-indiqué chez les patients connus comme étant hypersensibles à l'un des composants du Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP, et en présence de choc cardiogénique, de dysfonctionnement sinusal sévère causant une bradycardie, d'un bloc AV du second ou du troisième degré, ou encore lorsque des épisodes de bradycardie ont causé une syncope (sauf lors de son administration conjointement avec un stimulateur cardiaque).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP n'est destiné qu'aux patients souffrant d'arythmie mettant leur vie en danger parce que ce médicament peut occasionner des effets toxiques importants.

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 elles sont habituellement légères et mises en évidence uniquement par des taux anormaux des enzymes hépatiques. Une hépatopathie manifeste peut toutefois survenir et a été mortelle dans quelques cas. Comme d'autres antiarythmiques, le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP peut exacerber

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

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

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

Généralités

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

Carcinogénèse et mutagénèse

L'amiodarone intraveineuse n'a pas fait l'objet d'études sur le pouvoir cancérogène. Le chlorhydrate d'amiodarone administré par voie orale a cependant causé, chez le rat, une augmentation de l'incidence de tumeurs thyroïdiennes (adénome folliculaire ou carcinome, voire les deux à la fois) reliée à la dose et significative sur le plan statistique. L'incidence de tumeurs thyroïdiennes était plus grande chez les rats ayant reçu de l'amiodarone, même à la plus faible dose étudiée, c.-à-d. 5 mg/kg/jour (environ 0,08 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain¹) que l'incidence observée chez les animaux témoins.

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

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec l'amiodarone par voie intraveineuse. Cependant, dans une étude où le chlorhydrate d'amiodarone a été administré par voie orale à des rats mâles et femelles 9 semaines avant l'accouplement, on a observé une diminution de la fécondité à une dose de 90 mg/kg/jour (environ 1,4 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain¹).

Cardiovasculaire

Effets proarythmiques/allongement de l'intervalle QT

L'amiodarone peut entraîner une aggravation de l'arythmie existante ou précipiter l'apparition d'une nouvelle arythmie. L'amiodarone provoque l'allongement de l'intervalle QT. Cette proarythmie, se manifestant surtout par des torsades de pointe, a été associée à l'allongement de l'intervalle QTc à 500 ms ou plus. Malgré l'allongement de l'intervalle QT qu'il entraîne, l'amiodarone est peu susceptible d'occasionner des torsades de pointe. Bien que l'allongement de l'intervalle QTc soit fréquemment survenu chez les patients recevant de l'amiodarone intraveineuse, les torsades de pointe ou une FV d'apparition nouvelle ont été peu fréquentes (moins de 2 % chez l'ensemble des sujets traités par de l'amiodarone intraveineuse lors d'études cliniques contrôlées). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout allongement de l'intervalle QTc durant le traitement par l'amiodarone. L'association d'amiodarone et d'un autre antiarythmique qui allonge l'intervalle QTc doit être réservée aux patients atteints d'arythmies ventriculaires qui menacent leur vie et qui ne répondent pas complètement à un agent seul.

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

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

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

Chez les patients atteints de dysthyroïdie, il faut procéder à une évaluation rigoureuse des risques et avantages éventuels de l'administration de chlorhydrate d'amiodarone par voie intraveineuse étant donné la possibilité d'une nouvelle arythmie ou de l'exacerbation de l'arythmie.

L'administration d'amiodarone intraveineuse peut être mortelle chez ces sujets.

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

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

Bradycardie et bloc AV

Des cas de bradycardie ont été rapportés comme étant une réaction médicamenteuse indésirable chez 4,9 % des patients souffrant de TV/FV potentiellement mortelles, traités par l'amiodarone intraveineuse dans le cadre d'études cliniques. Un bloc AV a été signalé comme effet indésirable du médicament chez 1,4 % des patients recevant de l'amiodarone intraveineuse. L'incidence de bradycardie ou de bloc AV n'a pas augmenté en fonction de la dose lors de ces études.

Pendant le traitement avec l'amiodarone par voie intraveineuse, la bradycardie doit être traitée soit par le ralentissement du débit de perfusion, soit par l'arrêt du traitement. Chez certains patients, la pose d'un stimulateur cardiaque est nécessaire. Malgré de telles mesures, la bradycardie a été progressive et mortelle chez 1 patient (< 1 %) pendant les essais cliniques contrôlés. Dans le cas des patients ayant une prédisposition connue à la bradycardie ou au bloc AV, le traitement par le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP devrait se dérouler dans un milieu où l'on a accès à un stimulateur cardiaque temporaire.

Bradycardie grave

Des cas graves et potentiellement mortels de bradycardie et de bloc cardiaque ont été observés lorsque l'amiodarone a été administrée en concomitance avec le sofosbuvir employé seul ou en

association avec un autre antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C, comme le daclatasvir, le siméprévir ou le lédirasvir. Par conséquent, l'administration concomitante de l'amiodarone avec ces agents est déconseillée.

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

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

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

Hypotension

L'hypotension est l'effet indésirable le plus fréquemment observé dans le traitement avec l'amiodarone intraveineuse. L'hypotension est rare (< 1 %) pendant le traitement par le chlorhydrate d'amiodarone par voie orale. Lors d'études cliniques, l'hypotension est survenue comme réaction indésirable chez 288 (16 %) des 1836 sujets traités par l'amiodarone intraveineuse. Une hypotension cliniquement significative a été observée le plus souvent au cours des premières heures de perfusion; elle n'était pas reliée à la dose, mais apparemment à la vitesse de perfusion. Dans un groupe réunissant 814 sujets, l'hypotension a nécessité l'arrêt temporaire du traitement par l'amiodarone intraveineuse 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 et pendant le traitement par l'amiodarone.

Endocrinien/métabolisme

Hypo- ou hyperthyroïdie néonatale

L'administration de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP à une femme enceinte peut nuire au fœtus. Même si l'amiodarone est rarement utilisée au cours de la grossesse, un petit nombre de cas congénitaux de goitre, d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie associés à son administration orale ont été publiés. Si le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP est

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

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

Chez les rates et les lapines gravides, l'administration du chlorhydrate d'amiodarone à raison de 25 mg/kg/jour (environ 0,4 et 0,9 fois, respectivement, la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*) n'a exercé aucun effet indésirable sur le fœtus. Chez la lapine, l'administration de 75 mg/kg/jour (environ 2,7 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain**Error! Bookmark not defined.**) 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**Error! Bookmark not defined.**). 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**Error! Bookmark not defined.**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Augmentation des taux d'enzymes hépatiques

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

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

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

Lors d'études cliniques, environ 54 % des patients recevant de l'amiodarone intraveineuse 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

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

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

Respiratoire

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

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

La toxicité pulmonaire de l'amiodarone semble résulter d'effets toxiques indirects ou directs comme le sont la pneumopathie par hypersensibilité (y compris la pneumonie à éosinophiles) ou la pneumopathie interstitielle ou alvéolaire, qui se développent chez une fraction atteignant 10 à

17 % des patients atteints d'arythmies ventriculaires et traités par des doses d'environ 400 mg/jour. La toxicité pulmonaire s'est révélée mortelle dans environ 10 % des cas.

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

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

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

Chez un patient sous Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP, 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 le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP, il convient donc de faire tout son possible pour exclure d'autres causes d'atteinte respiratoire (p. ex. insuffisance cardiaque congestive [avec une sonde de Swan-Ganz au besoin], infection respiratoire, embolie pulmonaire, cancer, etc.). De plus, un lavage bronchoalvéolaire ou une biopsie pulmonaire transbronchique ou à thorax ouvert peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic, surtout quand aucune autre forme de thérapie n'est acceptable.

Quand un diagnostic de pneumopathie par hypersensibilité provoquée par l'amiodarone est posé, il faut interrompre le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP et prescrire une corticothérapie. En cas de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire provoquée par le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP on doit mettre en route une corticothérapie et, de préférence, cesser l'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 pour injection, USP et l'administration de stéroïdes. Dans certains cas, la reprise du chlorhydrate d'amiodarone à une dose réduite n'a pas occasionné de récurrence, mais dans d'autres cas (peut-être en raison d'une atteinte alvéolaire sévère), les lésions pulmonaires étaient irréversibles.

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

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

Réactions bulleuses graves

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

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

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

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

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

Travail et accouchement :

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

Femmes qui allaitent :

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

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

Les informations suivantes sont fournies afin d'aider le médecin qui juge que la maladie critique d'un patient d'âge pédiatrique et sa résistance au traitement rendent nécessaire l'utilisation du Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP. 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).

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

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

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

Gériatrie (> 65 ans) :

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

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

Surveillance et essais de laboratoire

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

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

Perturbations électrolytiques

Puisque les antiarythmiques peuvent être inefficaces ou arythmogènes chez tout patient présentant une carence en potassium ou en magnésium, il y a lieu de corriger l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie avant d'instituer un traitement par comprimés de 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 acido-basique chez les patients atteints de diarrhée grave ou prolongée ou lors d'un traitement diurétique concomitant. Il faut en outre faire preuve de prudence lors de l'administration simultanée de chlorhydrate d'amiodarone avec des médicaments susceptibles de déclencher une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie.

Augmentation des taux d'enzymes hépatiques

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

Allongement de l'intervalle QTc

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

Surveillance de l'efficacité

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

1. Lorsqu'un patient ayant des antécédents d'arrêt cardiaque ne présente pas d'arythmie avec instabilité hémodynamique pendant un enregistrement électrocardiographique effectué avant le traitement, l'évaluation de l'efficacité de l'amiodarone nécessitera une certaine technique de stimulation, soit sous forme d'exercice physique ou de stimulation électrique programmée (SEP).
2. La question de savoir s'il faut aussi recourir à la stimulation chez les patients qui présentent spontanément une arythmie mettant la vie en danger n'est pas clarifiée, mais il y a lieu d'envisager la stimulation électrique programmée ou une autre forme de stimulation chez ce genre de sujets. Chez le pourcentage de patients où la prise 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 amiodarone, mais chez lesquels le traitement n'est pas parvenu à inhiber le déclenchement des arythmies. Ces critères comprennent une plus grande difficulté de déclenchement des arythmies (nécessité d'un plus grand nombre de stimuli ou de stimuli plus rapides), ce qui, a-t-on signalé, prédit un plus faible taux de récurrence, et la capacité de tolérer la tachycardie ventriculaire déclenchée sans présenter de graves symptômes, observation que l'on a déclarée être en corrélation avec une meilleure survie, mais non avec de plus faibles taux de récurrence. Même si la confirmation de ces critères et d'autres études s'imposent en général, une plus grande facilité de déclenchement ou une moins bonne tolérance envers l'arythmie déclenchée devraient suggérer la nécessité de revoir le traitement.

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

Bien que ces questions ne soient pas encore résolues dans le cas du chlorhydrate d'amiodarone, tout comme pour d'autres agents, le médecin qui prescrit le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP 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 de 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 à 15 %. Les taux globaux de récurrence des arythmies (mortelles ou non) étaient également très variables (et fonction de la réponse à la stimulation électrique programmée et à d'autres mesures, comme on l'a mentionné plus haut); ils dépendent en outre de l'inclusion, ou non, des patients qui ne semblent pas répondre initialement. Dans la plupart des séries, si l'on tient compte uniquement des patients qui semblaient répondre suffisamment bien pour qu'on leur prescrive un traitement à long terme, les taux de récurrence variaient entre 20 % et 40 % lors d'un suivi moyen d'un an ou plus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

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

Effets indésirables fréquemment observés

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

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

Le Tableau 1 énumère les réactions médicamenteuses indésirables les plus fréquentes (incidence ≥ 1 %) durant le traitement par l'amiodarone intraveineuse qui ont été recueillies dans le cadre d'études cliniques contrôlées et ouvertes chez 1836 sujets présentant une TV avec instabilité hémodynamique ou une FV.

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT CHEZ DES SUJETS RECEVANT LE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE PAR VOIE INTRA VEINEUSE LORS D'ÉTUDES CONTRÔLÉES ET OUVERTES (INCIDENCE ≥ 1 %)

Effet indésirable	Études contrôlées (n = 814)	Études ouvertes (n = 1022)	Incidence totale (n = 1836)
Tout effet indésirable	412 (50,6 %)	384 (37,5 %)	796 (43,3 %)
Organisme dans son ensemble	54 (6,6 %)	32 (3,1 %)	86 (4,6 %)
Fièvre	24 (2,9 %)	13 (1,2 %)	37 (2,0 %)
Appareil cardiovasculaire	308 (37,8 %)	264 (25,8 %)	572 (31,1 %)
Fibrillation auriculaire	15 (1,8 %)	9 (< 1 %)	24 (1,3 %)
Bloc AV	14 (1,5 %)	12 (1,2 %)	26 (1,4 %)
Bradycardie	49 (6,0 %)	41 (4,0 %)	90 (4,9 %)

Effet indésirable	Études contrôlées (n = 814)	Études ouvertes (n = 1022)	Incidence totale (n = 1836)
Insuffisance cardiaque congestive :	18 (2,2 %)	21 (2,0 %)	39 (2,1 %)
Arrêt cardiaque	29 (3,5 %)	26 (2,5 %)	55 (2,9 %)
Hypotension	165 (20,2 %)	123 (12,0 %)	288 (15,6 %)
Arythmie nodale	15 (1,8 %)	15 (1,4 %)	30 (1,6 %)
Allongement de l'intervalle QT	15 (1,8 %)	4 (< 1 %)	19 (1,0 %)
Choc	13 (1,5 %)	12 (1,1 %)	25 (1,3 %)
Fibrillation ventriculaire	12 (1,4 %)	13 (1,2 %)	25 (1,3 %)
Tachycardie ventriculaire	15 (1,8 %)	30 (2,9 %)	45 (2,4 %)
Appareil digestif	102 (12,5 %)	97 (9,4 %)	199 (10,8 %)
Diarrhée	8 (< 1 %)	12 (1,1 %)	20 (1,0 %)
Épreuves de la fonction hépatique (résultats anormaux)	35 (4,2 %)	29 (2,8 %)	64 (3,4 %)
Nausées	29 (3,5 %)	43 (4,2 %)	72 (3,9 %)
Vomissements	16 (1,9 %)	17 (1,6 %)	33 (1,7 %)
Systèmes hémique et lymphatique	34 (4,1 %)	34 (3,3 %)	68 (3,7 %)
Thrombocytopénie	14 (1,7 %)	16 (1,5 %)	30 (1,6 %)
Métabolisme et nutrition	56 (6,8 %)	49 (4,7 %)	105 (5,7 %)
Taux de SGOT (AST) accru	14 (1,7 %)	6 (< 1 %)	20 (1,0 %)
Taux de SGPT (ALT) accru	14 (1,7 %)	5 (< 1 %)	19 (1,0 %)
Système nerveux	46 (5,6 %)	38 (3,7 %)	84 (4,5 %)
Appareil respiratoire	54 (6,6 %)	61 (5,9 %)	115 (6,2 %)
Œdème pulmonaire	6 (< 1 %)	15 (1,4 %)	21 (1,1 %)
Trouble respiratoire	11 (1,3 %)	8 (< 1 %)	19 (1,0 %)
Appareil génito-urinaire	27 (3,3 %)	30 (2,9 %)	57 (3,1 %)
Fonction rénale anormale	8 (< 1 %)	16 (1,5 %)	24 (1,3 %)

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

Anomalies cardiovasculaires : Une exacerbation de l'arythmie a été rapportée selon une fréquence d'environ 2 à 5 % dans la plupart des études (nouvelle fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire persistante, résistance accrue à la cardioversion et tachycardie ventriculaire polymorphe paroxystique [torsades de pointe]). 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 AV du second degré et un bloc de branche gauche ont été constatés chez moins de 1 % des sujets. Des cas de vascularite et d'angioœdème ont été signalés. On a aussi rapporté de l'hypotension, associée ou non à l'interruption de la circulation extracorporelle

consécutives à une chirurgie à cœur ouvert (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

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

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées, dans des rapports de pharmacovigilance, chez des patients recevant de l'amiodarone : hypotension (parfois mortelle), arrêt sinusal, réaction anaphylactique ou anaphylactoïde (y compris état de choc), angioœdème, 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 exfoliative, 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 aplasique, pancytopenie, neutropénie, thrombocytopenie, agranulocytose, granulome touchant notamment la moelle osseuse, myopathie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse, polyneuropathie démyélinisante, hallucination, état confusionnel, désorientation, délire, épидидymite, perte d'appétit, parosmie, baisse de la libido et impuissance.

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC L'AMIODARONE MÉDICAMENTS DONT LES EFFETS PEUVENT ÊTRE INTENSIFIÉS PAR L'AMIODARONE

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

TABLEAU 3 : RÉSUMÉ DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC L'AMIODARONE MÉDICAMENTS POUVANT ENTRAVER L'ACTION DE L'AMIODARONE

Agent concomitant	Interaction
Cholestyramine	Elle augmente la recirculation entérohépatique de l'amiodarone et peut diminuer les concentrations sériques et la t1/2.
Cimétidine	Elle augmente les taux sériques d'amiodarone.
Phénytoïne	Elle abaisse les taux sériques d'amiodarone.

Anesthésiques par inhalation

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

Bêta-bloquants

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

Inhibiteurs calciques

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

Anticoagulants

Une potentialisation des anticoagulants coumariniques (comme la warfarine, substrat de l'isoenzyme CYP 2C9 et de l'isoenzyme CYP 3A4) est presque toujours observée chez les patients sous amiodarone et peut entraîner une hémorragie grave ou mortelle. Étant donné que l'administration concomitante de warfarine et d'amiodarone augmente le temps de prothrombine de 100 % en 3 ou 4 jours, la dose de warfarine doit être réduite du tiers ou de la moitié, et le temps de prothrombine doit être surveillé de près.

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

Antidépresseurs

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

Médicaments influant sur la conduction cardiaque

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

Médicaments prolongeant l'intervalle QT

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

Antiarythmiques

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

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

Interactions avec le système du cytochrome P450

L'amiodarone est transformée en déséthylamiodarone par le cytochrome P450 (CYP450) par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C8. L'isoenzyme CYP3A4 est présente dans le foie et les intestins (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). On sait que l'amiodarone est un substrat et un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 et un substrat de la P-glycoprotéine. Elle est donc susceptible d'interagir avec des médicaments ou des substances qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 et des substrats de la P-glycoprotéine. Même si peu d'interactions médicamenteuses in vivo avec l'amiodarone ont été rapportées, surtout avec la forme orale, il faut prévoir la possibilité d'autres interactions. Cela est particulièrement important pour les médicaments associés à de graves effets toxiques, comme d'autres antiarythmiques. Si de tels médicaments sont nécessaires, leur dose doit être réévaluée et, s'il y a lieu, leur concentration plasmatique doit être mesurée. La demi-vie de l'amiodarone étant longue et variable, le risque d'une interaction n'existe pas seulement durant le traitement concomitant, mais également après l'arrêt de l'amiodarone.

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

L'amiodarone inhibe la P-glycoprotéine et certaines enzymes du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6). Cette inhibition peut donner lieu à des taux plasmatiques anormalement

élevés d'autres médicaments biotransformés par ces enzymes ou de substrats de la P-glycoprotéine et occasionner des effets toxiques. Comme l'amiodarone possède une longue demi-vie, de telles interactions peuvent survenir plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Voici des exemples de ce genre d'interactions qui ont été signalés.

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

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

Antihypertenseurs : L'amiodarone commande la prudence chez les patients recevant un bêta-bloquant (p. 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 AV. Au besoin, on peut continuer l'administration d'amiodarone après la pose d'un stimulateur cardiaque dans les cas d'arrêt sinusal ou de bradycardie sévère.

Anticoagulants : Une potentialisation des anticoagulants coumariniques (comme la warfarine, substrat de l'isoenzyme CYP 2C9 et de l'isoenzyme CYP 3A4) est presque toujours observée chez les patients sous amiodarone et peut entraîner une hémorragie grave ou mortelle. Étant donné que l'administration concomitante de warfarine et d'amiodarone augmente le temps de prothrombine de 100 % en 3 ou 4 jours, la dose de warfarine doit être réduite du tiers ou de la moitié, et le temps de prothrombine doit être surveillé de près.

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

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

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

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

Autres médicaments : Le dextrométhorphan est un substrat de l'isoenzyme CYP 2D6 et de l'isoenzyme CYP3A4. L'amiodarone inhibe l'isoenzyme CYP2D6.

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

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 d'amiodarone et de déséthylamiodarone.

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

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

Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

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

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations générales

EN RAISON DES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES UNIQUES DU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE, DE SON SCHÉMA POSOLOGIQUE

DIFFICILE ET DE LA GRAVITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES LORS D'UNE SURVEILLANCE INADÉQUATE DU PATIENT, LE TRAITEMENT PAR CE PRODUIT DOIT ÊTRE INSTITUÉ À L'HÔPITAL ET SUIVI DANS UN MILIEU QUI PERMETTE D'EXERCER UNE SURVEILLANCE CARDIAQUE ADÉQUATE, JUSQU'À CE QUE L'ARYTHMIE AIT ÉTÉ MAÎTRISÉE. LES PATIENTS TRAITÉS PAR CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION, USP DOIVENT ÊTRE SUIVIS PAR UN CARDIOLOGUE OU PAR UN MÉDECIN QUI A DE L'EXPÉRIENCE DANS LE TRAITEMENT DES ARYTHMIES MENAÇANT LE PRONOSTIC VITAL, QUI CONNAÎT BIEN LES RISQUES ET LES AVANTAGES DU TRAITEMENT PAR CHLORHYDRATE D'AMIODARONE ET QUI A ACCÈS À DES INSTALLATIONS DE LABORATOIRE PERMETTANT LA SURVEILLANCE ADÉQUATE DE L'EFFICACITÉ ET DES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT. LA POSOLOGIE DOIT ÊTRE INDIVIDUALISÉE ET ÉTABLIE EN FONCTION DE TOUT TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE CONCOMITANT.

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

L'association du Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP à un autre traitement antiarythmique doit être réservée aux sujets souffrant d'arythmie potentiellement mortelle, qui ne répondent pas favorablement à des posologies adéquates d'un seul agent (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations posologiques

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

Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP doit être administré par une pompe de perfusion volumétrique. Les propriétés de surface des solutions contenant du Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP 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.

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

Les concentrations de chlorhydrate d'amiodarone de plus de 3 mg/mL dans du dextrose injectable à 5 % (D₅W) 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, USP ne doivent pas dépasser 2 mg/mL à moins qu'un cathéter veineux central ne soit utilisé.

Les perfusions de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP de plus de 2 heures doivent être administrées depuis des bouteilles en verre ou en polyoléfine contenant du dextrose

injectable à 5 %. L'utilisation de contenants sous vide pour y effectuer les mélanges de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP n'est pas recommandée, puisque l'incompatibilité du médicament avec le tampon présent dans le contenant peut provoquer la formation de précipités.

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

L'amiodarone intraveineuse 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 l'amiodarone à des concentrations plus élevées et à des débits plus lents à ceux qui sont prévus dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie).

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

Préparation des solutions pour perfusion : Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP doit être dilué avant son usage et il est destiné uniquement à la perfusion intraveineuse.

TABLEAU 4 : STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES DE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION, USP

Solution	Concentration (mg/mL)	Contenant	Commentaires
Dextrose injectable à 5 % dans l'eau (D ₅ W)	1,0 à 6,0	PVC	Physiquement compatible, avec des pertes d'amiodarone < 10 % après 2 heures à la température ambiante.
Dextrose injectable à 5 % dans l'eau (D ₅ W)	1,0 à 6,0	Polyoléfine verre	Physiquement compatible, sans perte d'amiodarone après 24 heures à la température ambiante.

Comme pour tous les produits parentéraux, dans la mesure où les solutions et le contenant le permettent, il faut examiner les mélanges intraveineux avant de les administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. Les solutions troubles, les solutions qui présentent des particules, des précipités ou une coloration anormale, ainsi que les solutions qui fuient ne doivent pas être utilisées. Jeter toute portion inutilisée de la solution diluée.

Incompatibilité des mélanges : Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP dans une solution aqueuse de dextrose à 5 % (D₅W) est incompatible avec les substances indiquées au Tableau 5.

TABLEAU 5 : INCOMPATIBILITÉ D'INJECTION AU SITE Y

Médicament	Véhicule	Concentration d'amiodarone mg/mL	Commentaires
Aminophylline	D ₅ W	4	Précipité
Nafate de céfamandole	D ₅ W	4	Précipité

Médicament	Véhicule	Concentration d'amiodarone mg/mL	Commentaires
Céfazoline sodique	D ₅ W	4	Précipité
Mezlocilline sodique	D ₅ W	4	Précipité
Héparine sodique	D ₅ W	---	Précipité
Bicarbonate de soude	D ₅ W	3	Précipité

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

TABLEAU 6 : RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES RELATIVES AU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE POUR INJECTION, USP – 24 PREMIÈRES HEURES

Perfusions de charge	Rapides :	150 mg en 10 minutes (15 mg/min). Ajouter 3 mL de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP (150 mg) à 100 mL de dextroses injectable à 5 % (D5W) (concentration = 1,5 mg/mL). Perfuser 100 mL pendant 10 minutes.
	Ensuite, Lentes :	360 mg en 6 heures (1 mg/min). Ajouter 18 mL de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP (900 mg) à 500 mL de D5W (concentration = 1,8 mg/mL).
Ensuite, Perfusions d'entretien		540 mg en 18 heures (0,5 mg/min). Diminuer le taux de la perfusion de charge lente à 0,5 mg/min.

La dose des 24 premières heures peut être individualisée pour chaque patient; cependant, lors d'essais cliniques contrôlés, les doses journalières moyennes de plus de 2100 mg étaient associées à un risque accru d'hypotension. Le taux initial de perfusion ne doit pas dépasser 30 mg/minute.

Après les 24 premières heures

Le taux de perfusion d'entretien de 0,5 mg/min (730 mg/24 heures) doit être maintenu (concentration de 1 à 6 mg/mL). Des concentrations de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP de plus de 2 mg/mL doivent être administrées par un cathéter veineux central.

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

Épisodes aigus de fibrillation ventriculaire (FV) ou de tachycardie ventriculaire (TV) avec instabilité hémodynamique

On peut administrer 150 mg de perfusions complémentaires de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP mélangés dans 100 mL de dextrose injectable à 5 % (D5W). 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 d'entretien afin de supprimer efficacement les arythmies.

Passage de l'amiodarone intraveineuse à orale : Une fois que les arythmies ont été complètement maîtrisées par le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP, on peut passer à un traitement de relais avec l'amiodarone orale. La dose optimale pour passer de l'administration intraveineuse à orale d'amiodarone dépendra de la dose de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP déjà administrée ainsi que de la biodisponibilité de l'amiodarone orale. Lors du passage au traitement oral par amiodarone, la surveillance clinique est recommandée, surtout pour les patients âgés.

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

Le Tableau 7 indique les doses suggérées d'amiodarone orale à appliquer après diverses durées d'administration de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP. Ces recommandations présupposent que les voies intraveineuse et orale permettent de délivrer une quantité comparable d'amiodarone à tout l'organisme, dans l'hypothèse d'une biodisponibilité de 50 % de l'amiodarone orale.

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

TABLEAU 7 : POSOLOGIE ORALE RECOMMANDÉE APRÈS LA PERFUSION I.V.

Durée de la perfusion de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP ^a	Dose quotidienne initiale de Chlorhydrate d'amiodarone par voie orale (mg)
< 1 semaine	800-1600
1 à 3 semaines	600-800
> 3 semaines ^b	400

^a En présumant une perfusion à raison de 720 mg/jour (0,5 mg/min)

^b Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP n'est pas destiné au traitement d'entretien

SURDOSAGE

On a signalé des cas de surdosage d'amiodarone, parfois mortels. Les effets d'un surdosage accidentel d'amiodarone intraveineuse comprennent l'hypotension, le choc cardiogénique, la bradycardie, le bloc AV 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 AV peuvent nécessiter le recours temporaire à une stimulation électrique. Les concentrations d'enzymes hépatiques doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse.

Ni l'amiodarone ni la DEA ne sont dialysables.

Traitement du surdosage

Il faut aussi surveiller le rythme cardiaque et la tension artérielle, et si une bradycardie cliniquement significative se manifeste, il faudra recourir à un agoniste bêta-adrénergique ou à une stimulation cardiaque temporaire. L'hypotension accompagnée d'irrigation tissulaire insuffisante doit être traitée à l'aide de médicaments à action inotrope positive ou de vasopresseurs, ou les deux. Ni l'amiodarone ni son métabolite ne sont dialysables.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

Le Tableau 8 ci-dessous compare les effets électrophysiologiques du chlorhydrate d'amiodarone administré par les voies orale et intraveineuse.

TABLEAU 8 : EFFETS DE L'AMIODARONE ORALE ET INTRAVEINEUSE SUR LES PARAMÈTRES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

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

↔ Aucun changement

Légende : DCS = durée du cycle sinusal; QRS = une mesure du temps de conduction intraventriculaire; QTc = QT corrigé, une mesure de la repolarisation; HA = His auriculaire, une mesure de la conduction intranodale; HV = His ventriculaire, une mesure de la conduction intranodale; PRE = période réfractaire effective; OD = oreillette droite; VD = ventricule droit; NAV = nœud auriculo-ventriculaire.

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

Pharmacodynamique

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

Pharmacocinétique

Absorption : L'amiodarone orale a une absorption lente et variable, le pic sérique étant atteint dans les 3 à 12 heures suivant l'administration. L'absorption peut s'étendre sur une période allant jusqu'à 15 heures après ingestion orale. Les variations interindividuelles sont considérables : la biodisponibilité orale moyenne est d'environ 50 % (gamme de 33 % à 65 %). Le métabolisme de premier passage dans la paroi intestinale et dans le foie semble être un facteur important de la biodisponibilité générale de la substance. La demi-vie terminale moyenne après l'administration à l'état d'équilibre est d'environ 53 jours et, dans une étude (n = 8), elle a varié de 26 à 107 jours. Étant donné qu'une durée d'au moins 3 à 4 demi-vies est nécessaire pour obtenir des concentrations proches de l'état d'équilibre, il faut administrer des doses de charge dès le début du traitement par l'amiodarone orale. En l'absence d'une période de charge, il faudrait entre 130 et 535 jours (265 jours en moyenne) avant que les concentrations plasmatiques n'atteignent l'état d'équilibre avec l'administration de doses orales constantes. Quant au métabolite, sa demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est d'environ 61 jours. Ces données reflètent probablement une phase initiale d'élimination du médicament des tissus bien irrigués (phase dont la demi-vie est de 2,5 à 10 jours de la demi-vie), suivie d'une seconde phase d'élimination extrêmement lente à partir des tissus peu irrigués, comme les tissus adipeux. Les aliments augmentent la vitesse et le degré d'absorption de l'amiodarone. Leurs effets sur la biodisponibilité de l'amiodarone ont été étudiés chez trente sujets sains qui ont reçu une seule dose de 600 mg

immédiatement après un repas ainsi qu'après un jeûne d'une nuit. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et le pic plasmatique (C_{max}) de l'amiodarone peuvent être multipliés respectivement par 2,4 et 3,8 en présence d'aliments. Les aliments augmentent aussi la vitesse d'absorption, réduisant le délai du pic plasmatique (T_{max}) de 37 %.

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

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

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

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

Le Tableau 9 résume les intervalles moyens des paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone qui ont été signalés dans le cadre d'études à doses uniques intraveineuses (5 mg/kg durant 15 min.) et orale (400 ou 600 mg) chez des sujets en bonne santé et lors d'études in vitro (liaison protéique). Le profil pharmacocinétique des hommes était similaire à celui des femmes.

TABLEAU 9 : PROFIL PHARMACOCINÉTIQUE DE L'AMIODARONE

Médicament	Clairance (mL/h/kg)	Vc (L/kg)	Vss (L/kg)	t _{1/2} (jours)	Fixation de protéines	Forale (%)
Amiodarone	90 à 158	0,2	40 à 84	20 à 47	> 0,96	33 à 65
Déséthyl- amiodarone	197 à 290	a.d.	68 à 168	≥ AMI t _{1/2}	a.d.	a.d.

Remarques : Vc et Vss désignent les volumes de distribution centraux et à l'état d'équilibre observés lors des études de la forme intraveineuse; Forale dénote la biodisponibilité générale du chlorhydrate d'amiodarone par voie orale. « a.d. » désigne l'absence de données. AMI est amiodarone. t_{1/2} = demi-vie d'élimination en phase terminale. La clairance et le volume de déséthylamiodarone comportent un facteur inconnu de biotransformation.

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

Populations particulières et états pathologiques

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

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

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

Sexe : D'après les résultats d'un essai clinique portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'y a pas lieu de modifier la posologie en fonction du sexe.

Insuffisance hépatique : D'après les résultats d'un essai clinique portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'y a pas lieu de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, mais une surveillance rigoureuse de leur état de santé s'impose. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique.)

Insuffisance rénale : D'après les résultats d'un essai clinique portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'y a pas lieu de modifier la posologie chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale terminale ou chez les patients dialysés.

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP à température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 25 °C. Le protéger de la lumière et de la chaleur excessive.

Le format contenant un volume de 3 mL du produit est une fiole à usage multiple. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture initiale de la fiole.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où les solutions et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une coloration anormale, ou en cas de fuite. Jeter toute portion inutilisée de mélanges intraveineux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition :

Un mL de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP contient 50 mg de chlorhydrate d'amiodarone, 20,2 mg d'alcool benzylique comme agent de conservation et 100 mg de Polysorbate 80 dans de l'eau pour injection.

Présentation des formes posologiques :

Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP est présenté comme suit :

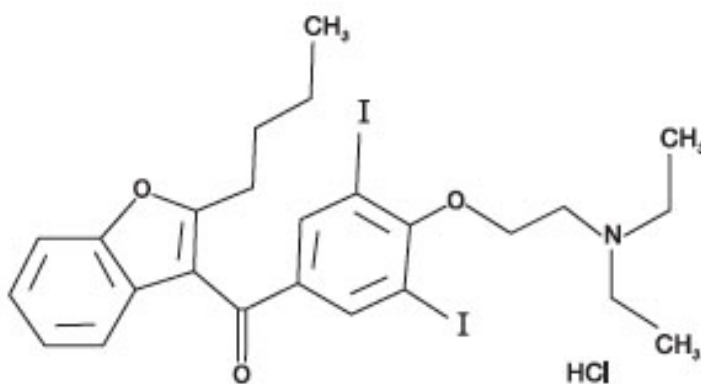
Solution limpide, jaune pâle, contenue dans une fiole de 5 mL en verre ambré de type 1. Le bouchon de la fiole n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel. Une fiole à doses multiples contient 3 mL d'une solution à 50 mg/mL de chlorhydrate d'amiodarone. Boîtes de 25 fioles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate d'amiodarone
Nom chimique :	Chlorhydrate de (2-butyl-3-benzofuranyl)[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]-3,5-diiodophényl]méthanone
Formule :	C ₂₅ H ₂₉ I ₂ NO ₃ ·HCl
Masse moléculaire :	681,78 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	
Aspect physique :	Poudre cristalline fine, blanche ou presque blanche
Solubilité (à 25 °C) :	Eau : 0,25 mg/mL Éthanol (96 %) : 30 mg/mL Éthanol (100 %) : 13 mg/mL Hexane : 0,0015 mg/mL Dichlorométhane : 294 mg/mL Méthanol : 114 mg/mL
Valeur pKa :	6,64
Point de fusion :	159 °C à 163 °C

ESSAIS CLINIQUES

TABLEAU 10 : RÉSUMÉ DES ESSAIS CLINIQUES

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

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

L'efficacité du traitement aigu avec l'amiodarone intraveineuse dans la suppression de la FV récurrente ou de la 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 24 premières heures. Dans une étude, une dose moyenne d'environ 500 mg a été évaluée. Le schéma posologique comportait une perfusion initiale rapide de la dose de charge suivie d'une deuxième, plus lente, pendant 6 heures, et enfin la perfusion d'une dose d'entretien pendant 18 heures. La perfusion de la dose d'entretien a été maintenue jusqu'à 48 heures. Des perfusions d'appoint additionnelles de 150 mg ont été administrées plus fréquemment au groupe recevant la dose de 125 mg pour de nouveaux épisodes de TV/FV, réduisant ainsi considérablement l'écart de 8 fois prévu dans la dose totale, le portant respectivement à 1,8 et à 2,6 fois pour les deux études.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

L'injection directe d'amiodarone (10 à 1000 mcg) dans l'artère interventriculaire antérieure gauche du ventricule de chien isolé, bien irrigué ($n = 8$), sous stimulation par électro-

entraînement à la fréquence de 1,5 à 2,0 Hz, a réalisé des baisses proportionnelles à la dose de la dp/dt du ventricule gauche et l'apparition d'une baisse tensionnelle pouvant atteindre 50 %.

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

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

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

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

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

Lors d'expériences in vitro dans des conditions de potentiel imposé en employant la technique de la double partition de saccharose, à la fois dans les fibres auriculaires de grenouille et ventriculaires de furet, l'emploi d'une solution aqueuse d'amiodarone (2×10^{-4} à 2×10^{-5} M) a

entraîné une réduction des courants sortants de potassium et une baisse de la réactivation des courants entrants.

Lors d'une expérience au cours de laquelle on a administré à des lapins vivants (n = 5) une dose quotidienne de thyroxine de 5 mcg (en supposant un besoin quotidien normal de thyroxine d'environ 7 mcg/jour pour ces animaux) par injection intrapéritonéale pendant 3 semaines (en commençant à la semaine 4) avec une dose simultanée de 20 mg/kg d'amiodarone (pendant 6 semaines), ce régime a empêché la prolongation par l'amiodarone de la durée du potentiel d'action dans les lambeaux isolés d'oreillettes et de ventricules de lapin. Le traitement de lapins comparables (n = 5) à raison de 10 mg/kg/jour d'iode de potassium (équivalent à la teneur iodée de 20 mg/kg d'amiodarone) administré par voie intrapéritonéale pendant 6 semaines n'a eu aucun effet sur la durée du potentiel d'action cardiaque. Les chercheurs qui effectuaient ces expériences sur des tissus prélevés chez des lapins ont conclu que les effets produits par l'amiodarone sur les potentiels d'action cardiaque étaient similaires à ceux qui apparaissent après une thyroïdectomie.

L'amiodarone s'est avérée capable d'exercer une activité antiarythmique lors de l'expérimentation sur plusieurs modèles animaux. Administrée par voie intraveineuse en dose unique de 5 mg/kg, l'amiodarone a supprimé les extrasystoles ventriculaires plurifocales provoquées par l'injection intraveineuse d'épinéphrine chez un chien anesthésié : à des doses allant de 10 à 15 mg/kg, l'amiodarone intraveineuse a supprimé les systoles ventriculaires polymorphes provoquées par l'injection intraveineuse de chlorure de baryum chez des lapins (n = 2) et des chiens (n = 2) anesthésiés. Administrée par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg, l'amiodarone a supprimé les extrasystoles ventriculaires induites par ligature de l'artère coronaire interventriculaire antérieure chez un chien anesthésié. À la dose intraveineuse de 10 à 20 mg/kg, l'amiodarone a supprimé la fibrillation auriculaire provoquée par l'acétylcholine chez des chiens anesthésiés (n = 2).

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

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

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

MICROBIOLOGIE

Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP est une solution stérile de chlorhydrate d'amiodarone pour administration par voie intraveineuse.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

TABLEAU 11 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Souris/ NMRI	Orale (gavage)	500 à 3000/dose unique	La DL50 orale était supérieure à 3000 mg/kg. Pour des raisons techniques (grande viscosité des solutions à des concentrations plus élevées que 10 %), la dose la plus élevée qui pouvait être administrée était de 3000 mg/kg.
Rat/ Wistar	Orale (gavage)	500, 750, 1000, 2000, 3000/dose unique	La DL50 orale était supérieure à 3000 mg/kg. Aucun animal n'est mort à la suite de la dose la plus élevée.
Chien*	Orale (à même l'alimentation)	0, 1000, 3000 ou 5000 dans la nourriture	La DL50 orale était supérieure à 5000 mg/kg. Il n'y a pas eu de mortalité. Tous les chiens ont vomis dans les 6 heures qui ont suivi l'ingestion. Un chien 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'indique pas la race des animaux.			

TABLEAU 12 : CHLORHYDRATE D'AMIODARONE PAR VOIE INTRAVEINEUSE : ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Rat/ Wistar	intraveineuse	100, 150, 200/ dose unique	La DL50 intraveineuse était de 135 mg/kg. Une dyspnée entraînant une cyanose a été observée avant la mort.
Rat/ Wistar	intraveineuse	100, 120, 140, 160, 180, 200/ dose unique	La DL50 intraveineuse était de 150 mg/kg.

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Rat/ SD(BR)	intraveineuse	Mâles : 0, 100, 120, 150, 60, 180 Femelles : 0, 160, 170, 180, 220/ dose unique	La DL50 intraveineuse 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	intraveineuse	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 DL50 intraveineuse pour une perfusion de 5 minutes variait entre 75 et 100 mg/kg. La DL50 d'une perfusion i.v. de 20 minutes a été de 150 mg/kg. La perfusion a donné lieu à de l'excitation, accompagnée de rougeur de la peau et des muqueuses, de sédation, de dyspnée, de convulsions et de modifications de l'ÉCG.
Chien*	intraveineuse	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 DL50 intraveineuse 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/CARCINOGENICITÉ

TABLEAU 13 : CHLORHYDRATE D'AMIODARONE PAR VOIE INTRAVEINEUSE : ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Lapin/ hollandais	intraveineuse	0, 5, 10 et 25/ 6 semaines	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

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>traités. Une évaluation au microscope a révélé la présence d'hépatocytes et de cellules de Kupffer à forte teneur en pigments (probablement des hémosidérines) chez plusieurs lapins témoins et traités. Chez plusieurs animaux traités (2, 2 et 1 lapins aux doses de 5, 10 et 25 mg/kg respectivement), une partie du parenchyme hépatique a dégénéré et a été remplacé par du tissu nécrosé entouré de tissu fibreux, lui donnant ainsi une apparence cirrhotique. Néanmoins, on ne considérait pas ces altérations histologiques comme étant reliées à l'administration du médicament. Pour ce qui est des altérations hématologiques et biochimiques, il n'a pas été possible de déterminer un niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL).</p>
Chien/ Beagle	intraveineuse	0, 7,5, 15, 30 et 60/ 4 semaines	<p>Des cas de mortalité sont survenus à la dose de 60 mg/kg. Des résultats d'examen physique défavorables ont été observés chez tous les groupes; cependant, la sédation était le seul effet à survenir exclusivement chez les groupes sous traitement médicamenteux à la dose de 30 mg/kg et plus. Le poids corporel et la consommation d'aliments ont diminué aux doses de 30 et 60 mg/kg. Des changements dans les valeurs hématologiques (taux accrus de fibrinogène et de monocytes; baisse du compte érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine) et biochimiques (taux accrus de cholestérol [de 122 à 216 %], de triglycérides, d'alanine aminotransférase, de phosphatase alcaline, de potassium et de T₄; et baisse des taux de protéines et du rapport T₃/T₄) sont survenus quelle que soit la dose, mais le plus souvent à 30 mg/kg et plus.</p> <p>Des changements dans les paramètres cardiaques (réduction de la fréquence cardiaque, allongement des segments PR et ST et augmentation de l'amplitude de l'onde T) sont survenus à la dose de 60 mg/kg. Une augmentation du poids hépatique a été observée chez tous les groupes sous traitement médicamenteux, tandis que le poids des surrénales et de la prostate a diminué à la dose de 60 mg/kg. Des changements 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>

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>Des caillots et des excroissances au niveau de la valvule mitrale étaient présents chez de nombreux chiens traités, et des lésions pulmonaires (congestion, crépitation, écoulement mousseux à la résection) ont été observées chez les 3 animaux qui sont morts durant l'étude. Des lésions au site d'injection ont été notées chez tous les groupes, y compris chez les témoins. Cependant, la sévérité de ces effets chez les groupes traités suivait un motif de réponse liée à la dose. Un examen microscopique a révélé la présence de macrophages spumeux dans les ganglions lymphatiques, la rate et les plaques de Peyer à la dose de 60 mg/kg, et chez 1 chien ayant reçu 30 mg/kg. À toutes les doses, des îlots cellulaires transparents étaient présents dans la surrénale des chiens. Une cholestase et une régression thymique prononcées ont été observées à la dose de 60 mg/kg; une hyperthyroïdie était évidente chez tous les animaux traités. En conséquence des effets observés, il n'a pas été possible de déterminer un niveau d'administration sans effet toxicologique (NTEL).</p>
Babouin/ <i>Papio papio</i>	intraveineuse	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 in extremis. La dose de 50 mg/kg a entraîné des modifications graduelles de l'état général des animaux (prostration, horripilation) à partir de la deuxième semaine. Une diminution de la consommation alimentaire dans tous les groupes d'animaux traités était associée à une perte de poids dans les groupes recevant 25 et 50 mg/kg. Une diminution de la fréquence cardiaque (allongement du segment ST) a été notée chez les animaux des groupes recevant 25 et 50 mg/kg. Des changements dans les paramètres hématologiques (baisse du compte érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine; augmentation du nombre de réticulocytes, de polynucléaires neutrophiles et de monocytes) et biochimiques (augmentation des taux de bilirubine, de triglycérides, d'azote uréique sanguin, de créatinine et de T₄) ont été observés dans tous les groupes d'animaux traités. La majorité de ces changements ont été</p>

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>observés chez les animaux traités à raison de 25 et 50 mg/kg.</p> <p>Chez tous les animaux, le poids de la thyroïde avait augmenté, quelle que soit la dose. Le poids du foie et des reins avait augmenté chez ceux recevant de fortes doses et on a constaté une diminution du poids du thymus proportionnelle à la dose. Une décoloration et un aspect cirrhotique du foie ont été observés chez les 4 babouins recevant une dose de 50 mg/kg. Chez les trois animaux qui sont morts pendant l'étude, on a constaté des lésions cardiaques, et deux d'entre eux présentaient un thrombus adhérent à l'endocarde et aux valves au niveau du cœur droit, alors que le troisième animal présentait une décoloration du myocarde et du magma nécrosé dans le muscle cardiaque. Ces modifications étaient probablement attribuables à des propriétés irritantes du chlorhydrate d'amiodarone, lorsque celui-ci avait été administré de façon répétée dans les veines céphaliques ou saphènes. 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>

TABLEAU 14 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Rat/ Wistar	Orale (gavage)	100, 200, 300, 450 ou 600/ 3 semaines*	La DL50 était de 420 mg/kg.

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Rat/ Wistar	Orale (gavage)	0, 100, 200, 300, 450 ou 600/pendant des semaines*	La DL50 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	<p>Le traitement médicamenteux à raison de 37,5 mg/kg ou moins n'a pas produit d'effet indésirable. Aux doses de 75 ou 150 mg/kg, il y a eu une détérioration de la santé des animaux. Un taux accru de mortalité est survenu à la dose de 150 mg/kg.</p> <p>L'autopsie a révélé que les animaux morts au cours de l'expérience étaient cachectiques. À une dose de 150 mg/kg, le gain en poids corporel a diminué chez les deux sexes; à une dose de 75 mg/kg, le gain en poids corporel a diminué chez les femelles; la consommation d'aliments était aussi réduite. Malgré l'absence de changements cliniquement significatifs de la pression artérielle chez les animaux traités, des variations du rythme cardiaque sont survenues à la dose de 37,5 mg/kg et plus. Des augmentations notables du nombre des neutrophiles et une diminution du compte lymphocytaire ont été observées chez les animaux du groupe recevant des doses élevées. Les taux cliniques d'azote uréique du sang, de phosphatase alcaline et de cholestérol total et estérifié (reliés à la dose chez les mâles) étaient élevés chez les animaux recevant 75 mg/kg et plus. Il y a eu une augmentation des taux de T₄ et une diminution du rapport T₃/T₄ aux doses de 75 mg/kg et 150 mg.</p> <p>Aux doses de 75 et 150 mg/kg, il y a eu une augmentation des poids pulmonaire et surrénalien, et une diminution du poids du thymus, de la prostate, des vésicules séminales, de l'utérus et des ovaires. À la dose de 37,5 mg/kg et plus, le poids relatif du foie chez les femelles semblait légèrement augmenté. À l'examen macroscopique, la seule observation ayant un lien avec le médicament était la présence d'une coloration jaune des ganglions lymphatiques mésentériques chez la plupart des animaux traités à raison de 75 et 150 mg/kg. L'étude histologique a démontré une accumulation reliée à la dose de macrophages spumeux impliquant les ganglions lymphatiques mésentériques avec extension au foie, à la rate et aux poumons. Le cortex surrénalien contenait de la matière d'apparence lipidique.</p>

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>Une involution thymique de degré modéré a été observée chez les animaux recevant des doses élevées, involution pouvant être associée au stress à ce palier posologique.</p> <p>Les thyroïdes des animaux traités présentaient une apparence histologique d'activité accrue.</p>
Rat/Fisher 344	Orale (gavage)	Témoin (véhicule), 160/7 jours**	<p>Les animaux traités ont manifesté des signes de toxicité au bout du 4^e jour, notamment : faiblesse accompagnée d'horripilation, épistaxis et ramollissement des selles. Ces symptômes n'ont montré aucun signe de réversibilité jusqu'au 8^e jour après l'arrêt du traitement et, souvent, ont persisté jusqu'au 20^e jour. Une mort a été rapportée le 7^e jour de la période d'administration. Au début, les gains de poids corporel étaient à la baisse dans tous les groupes, et sont revenus à la normale à la fin du traitement.</p> <p>On a également observé des augmentations du poids du foie et des glandes surrénales, mais ces changements sont revenus aux valeurs initiales 1 ou 2 semaines après l'arrêt du traitement. Une diminution marquée du poids du thymus était partiellement réversible après 2 semaines et entièrement au bout de 8 semaines. L'examen macroscopique a mis en évidence une coloration blanche des ganglions lymphatiques mésentériques chez les animaux sacrifiés les 7^e et 14^e jours. À l'examen histologique, des cellules spumeuses étaient présentes dans les ganglions lymphatiques mésentériques et les poumons. Ces changements ont disparu après une période de récupération d'environ 2 semaines.</p>
Rat/ Wistar	Orale (gavage)	Témoin (véhicule), 100, 200 ou 300/ 3 mois**	<p>Des augmentations du taux de mortalité reliées à la dose ont été observées (nulle à 100 mg/kg, 15 % à 200 mg/kg et 25 % à 300 mg/kg). Le poids corporel de rats mâles recevant 200 ou 300 mg/kg était diminué de 19 % et 30 %, respectivement. Celui des femelles recevant 300 mg/kg avait diminué de 14 % par rapport aux témoins.</p> <p>L'hémoglobinémie et les numérations érythrocytaires chez les rats mâles et femelles ont accusé une légère baisse à la dose de 200 mg/kg et une chute marquée à celle de 300 mg/kg. À cette dernière dose (300 mg/kg), le rapport lymphocytes circulants/granulocytes a augmenté au cours de l'étude; cette augmentation était plus</p>

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

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Chien/ Beagle	Orale (mélangée aux aliments à 0 et 30 mg/kg, sous forme de capsule à 150 mg/kg)	Témoin (aliments seuls), 30 ou 150/3 mois*	<p>À la dose de 150 mg/kg, une intolérance digestive (vomissements, diarrhée et anorexie) a été observée pendant le premier mois et demi, et sporadiquement par la suite. Un ptyalisme a été noté tout au long de l'étude. Concurrément avec de la détresse épigastrique, les chiens recevant 150 mg/kg ont démontré une perte pondérale de 20 % au cours des 40 premiers jours du traitement. Les gains de poids sont revenus à la normale par la suite.</p> <p>À part des altérations peu importantes de plusieurs valeurs hématologiques, les paramètres étaient similaires dans le groupe témoin et le groupe traité. On a constaté une augmentation proportionnelle à la dose des numérations leucocytaires aux trois intervalles d'échantillonnage, et des baisses du nombre des neutrophiles au cours du dernier mois chez les animaux du groupe recevant une dose élevée.</p> <p>Les valeurs biologiques étaient également similaires chez les témoins et les animaux traités. Les taux d'ALAT (SGPT) ont augmenté chez les animaux recevant une dose quotidienne de 150 mg/kg durant le premier mois de l'étude, mais sont revenus à la normale par la suite. Les taux de phosphatase alcaline chez les animaux du groupe à dose élevée ont augmenté au cours de l'étude, mais sont demeurés dans la gamme normale pour cette espèce.</p> <p>Les résultats de l'examen macroscopique post mortem n'avaient rien de particulier. Un chien parmi le groupe recevant des doses élevées a manifesté une hypertrophie de la thyroïde, mais les résultats de l'étude histopathologique n'avaient rien de particulier. Les anomalies histopathologiques généralisées qui ont été constatées étaient sans lien avec l'administration du médicament. Toutes les constatations étaient sans gravité et sont survenues isolément ou étaient des cas isolés ou étaient présentes à la fois chez les animaux traités et les témoins, et ne pouvaient être attribuées au médicament.</p>
Chien†	Orale (à même l'alimentation)	Témoin (aliments seuls), 30 ou 60/9 mois	Un animal du groupe témoin est mort au cours du premier mois de l'étude et a été remplacé. Aucun signe clinique anormal ni cas évident d'intolérance gastrique n'a été observé chez les animaux recevant

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>l'amiodarone. Le poids corporel et la consommation d'aliments n'ont pas été modifiés. La seule anomalie significative dans les examens de laboratoire était une hypercholestérolémie reliée à la dose.</p> <p>Des examens macroscopiques et histologiques n'ont révélé que des lésions accidentelles, probablement secondaires à des maladies opportunistes. Il n'y a eu aucune différence marquée dans le poids des organes entre les animaux traités et les témoins.</p>
Porc*	Orale (à même l'alimentation)	Témoin (aliments seuls), 10, 20, 50 ou 150/3 mois	<p>À la dose de 150 mg/kg, les signes cliniques de toxicité observés étaient notamment une ataxie, une hypotonie et une absence de gain pondéral; l'appétit n'a pas été modifié. Au premier mois et demi, 2 animaux recevant des doses élevées sont morts durant les prélèvements sanguins. Une autopsie n'a révélé qu'une gastrite et une ulcération gastrique. Au deuxième mois et demi, les deux derniers porcs recevant des doses élevées ont été sacrifiés in extremis. Les résultats de l'autopsie n'avaient rien de particulier. Aucune autre mort n'a été notée. Les animaux dans les autres groupes traités n'ont manifesté aucun signe de toxicité, et les gains de poids étaient comparables à ceux des témoins.</p> <p>Les animaux du groupe à dose élevée n'ont pas subi de tests sanguins en raison de la mort de deux d'entre eux lors du premier prélèvement d'échantillons sanguins et de la santé médiocre des 2 animaux restants. Chez tous les autres animaux, les résultats étaient dans les limites normales. Les valeurs pour un certain nombre d'épreuves cliniques étaient similaires chez les animaux du groupe traité et du groupe témoin.</p> <p>À part la présence de gastrite et d'ulcères notés chez les animaux recevant 150 mg/kg, aucune autre lésion macroscopique n'était attribuable à l'ingestion du médicament. Un animal témoin a également manifesté une gastrite. L'examen histologique a montré que des doses de 10, 20 ou 50 mg/kg ne produisaient d'effets toxiques sur aucun des organes étudiés. À la dose de 150 mg/kg, des lésions hépatiques et un dysfonctionnement endocrinien (pituitaire, thyroïde, surrénale) étaient présents chez les porcs sous traitement depuis deux mois et demi. Dans le</p>

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>foie, ceci se caractérisait par une désorganisation du parenchyme hépatique, une nécrose focale, une sclérose des interstices de Kiernan et la présence de macrophages à pigmentation brune dans les espaces interstitiels.</p> <p>Au niveau du système endocrinien, le cortex surrénalien a mis en évidence des grappes lymphomonocytaires et des foyers hémorragiques prédominant dans la zone fasciculée. La présence d'une hyperfonction était évidente à la fois dans la zone glomérulée et la zone fasciculée du cortex surrénalien. Au niveau de la thyroïde, la présence de nombreuses cellules folliculaires de plus grande taille que la normale accompagnant le cytoplasme vacuolaire suggérait une activité accrue. Dans l'hypophyse d'un porc du groupe 150 mg/kg, les cellules basophiles étaient plus nombreuses et plus grosses que la normale.</p>
Porc*	Orale (à même l'alimentation)	Témoin (aliments seuls), 50/ 10 mois	Il n'y a pas eu de mortalité, ni de comportement anormal ou de signes cliniques de toxicité. On a observé une augmentation parallèle du poids corporel chez les sujets traités et les témoins. Aucune anomalie n'a été notée dans les résultats des examens hématologiques, chimiques, ophtalmiques ou macroscopiques.

* Les animaux recevaient le médicament 5 jours par semaine.

** Le traitement était suivi du sacrifice séquentiel de 7 animaux les jours 11, 18, 25, 36, 67 et 121 de l'étude.

† Le rapport n'identifie pas la souche.

TABLEAU 15 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Souris/ BGC3F1	Orale (gavage)	0, 5, 16, 50/ 20 mois	<p>Aucun effet attribuable au médicament n'a influencé le taux de mortalité. Les observations cliniques défavorables se résumaient surtout à un traumatisme génito-urinaire, consécutif à une querelle entre des mâles occupant la même cage, et à des masses palpables. Celles-ci étaient principalement reliées à la présence de tumeurs. Le gain pondéral et l'ingestion d'aliments étaient légèrement augmentés chez les mâles traités durant les premiers mois de l'étude seulement; cet effet n'était pas relié à la dose.</p> <p>Une augmentation proportionnelle à la dose du poids thyroïdien chez les deux sexes a été observée. Un examen macroscopique a mis en</p>

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			<p>évidence une hypertrophie thyroïdienne. À l'examen histopathologique, on a observé une augmentation de l'incidence et du degré d'hyperplasie reliés à la dose, dans les thyroïdes des animaux étudiés. Cependant, les seules tumeurs thyroïdiennes diagnostiquées étaient des adénomes folliculaires, constatés chez un témoin et quatre animaux du groupe à dose élevée et se situant dans la gamme des valeurs normales pour cette espèce à cet âge. Aucune autre altération non néoplasique ou néoplasique associée au traitement n'a été observée. Le reste des tumeurs diagnostiquées ont été identifiées comme étant d'occurrence commune chez les souris. Il n'y a eu aucune augmentation de l'incidence ou du taux d'altération du caractère biologique de ces tumeurs chez les animaux traités comparativement aux témoins. En outre, les frottis sanguins pris au moment de l'autopsie n'ont révélé aucun effet attribuable au traitement.</p>
Rat/ Sprague-Dawley CD	Orale (gavage)	0, 5, 16, 50/ 104 semaines	<p>Il n'est survenu aucun effet sur le taux de mortalité. Le traitement médicamenteux à raison de 16 et 50 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles a provoqué des effets mineurs, notamment : salivation immédiate après administration de la dose, coloration de la fourrure/mouvement de toilette réduit, dodelinage des avant-pieds, baisse de consommation des aliments, réduction du gain de poids corporel, baisse des comptes érythrocytaires et augmentation du taux de phosphatase alcaline et de cholestérol. Le poids du foie a augmenté marginalement chez les mâles traités à raison de 50 mg/kg/jour.</p> <p>À l'examen terminal, on a observé une incidence accrue de foyers pâles dans les poumons de tous les groupes de mâles traités et de toutes les femelles recevant 16 et 50 mg/kg par jour, d'agrandissement de la thyroïde chez tous les groupes de mâles traités, d'hépatomes chez les mâles recevant 50 mg/kg par jour, et une incidence légèrement plus élevée de masses pancréatiques chez les groupes de mâles traités. Le poids du foie était marginalement plus élevé chez les mâles recevant 50 mg/kg par jour, et le poids thyroïdien était nettement plus élevé chez les mâles recevant 50 mg/kg par jour.</p> <p>Une incidence accrue de modifications néoplasiques à la thyroïde (kystes sébacés) est survenue chez tous les groupes traités. Ces altérations étaient, dans l'ensemble,</p>

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			statistiquement significatives pour tous les groupes de mâles, mais seulement à la dose quotidienne de 16 mg/kg/jour et plus chez les femelles. Les constatations non néoplasiques étaient notamment des modifications à la thyroïde, quelle que soit la dose administrée, ainsi que des lésions pulmonaires chez tous les groupes de mâles traités et les femelles recevant 16 ou 50 mg/kg par jour. Des altérations des ganglions lymphatiques sont apparues chez les mâles et les femelles recevant 16 ou 50 mg/kg par jour, et des lésions générales et thymiques chez les mâles recevant 50 mg/kg par jour.

TABLEAU 16 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE

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

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			médicamenteux. L'augmentation du taux de T ₄ était réversible à la fin de la phase de récupération. Des effets indésirables mineurs, comme une cholestase et des altérations non spécifiques, notamment la régression ou la disparition du thymus, une amyotrophie et une altération de la spermatogenèse chez les mâles, ont également été signalés aux doses de 50 et 100 mg/kg/jour.

Toxicité pour la reproduction

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

TABLEAU 17 : AMIODARONE ORALE : ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg par jour) / Durée	Résultats
Souris/ NMRI	Orale (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100/ du 1 ^{er} au 15 ^e jour de gestation	Le traitement médicamenteux n'a entraîné aucune malformation fœtale chez les souriceaux. Cependant, on a observé une nette diminution du nombre de petits sur la portée en raison du nombre accru de résorptions. On a conclu, à partir des résultats de cette étude, que l'amiodarone avait des effets toxiques sur l'embryon chez la souris. Puisque les signes de toxicité chez la mère n'étaient pas rapportés lors de cette étude, on ne peut faire aucune déclaration concernant l'association entre les effets toxiques chez la mère et le fœtus.
Souris/ Charles River	Orale (gavage)	0 (témoin : véhicule), 5, 50 ou 100/du 1 ^{er} au 16 ^e jour de gestation; 50 mg/kg dans un groupe additionnel du 6 ^e au 16 ^e jour de gestation	Le traitement médicamenteux, à raison de 50 mg/kg, administré du 6 ^e au 16 ^e jour de gestation ne semblait pas produire de réactions toxiques chez le fœtus. Aux doses de 5, 50 et 100 mg/kg, administrées du 1 ^{er} au 16 ^e jour de gestation, la substance n'a entraîné aucune réduction du nombre de nidations et n'a causé aucune malformation fœtale. L'étude n'a démontré aucun effet tératogène chez les souris.
Rat/OFA (Sprague-Dawley)	Orale (gavage)	Témoin (véhicule), 10, 30, 60 ou 90/Mâles - 64 jours avant l'accouplement et tout le long de la période d'accouplement.	Il n'y a pas eu d'effets sur la survie de Fo, ni sur les observations cliniques ou sur celles du post-partum. Les femelles ayant reçu 60 mg/kg ont accusé une légère diminution du gain de poids corporel à partir de la 8 ^e semaine, et, dans le cas de celles

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg par jour) / Durée	Résultats
		Femelles - 64 jours avant l'accouplement, tout au long de la période d'accouplement, pendant la gestation et jusqu'à la fin, le 21 ^e jour du post-partum.	<p>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'effet sur le caractère du cycle œstral et l'intervalle avant le coït. Cependant, le coefficient de fécondité était sensiblement diminué chez les animaux du groupe recevant 90 mg/kg.</p> <p>Le traitement médicamenteux n'a exercé aucun effet défavorable sur la parturition, si ce n'est la mort subite d'une femelle du groupe recevant 60 mg/kg, après avoir donné naissance à 9 fœtus vivants. Durant la période d'allaitement, le gain pondéral moyen des femelles était sensiblement diminué parmi le groupe recevant la dose la plus élevée durant les 10 premiers jours; le gain pondéral était normal parmi les autres groupes.</p> <p>On n'a observé aucune anomalie reliée au médicament chez la progéniture. La viabilité postnatale était réduite au sein du groupe 90 mg/kg. La croissance et le développement fonctionnel de la progéniture étaient comparables chez l'ensemble des groupes, sauf chez celui recevant 90 mg/kg, où le gain pondéral des petits était très diminué du 1^{er} au 10^e jour du post-partum, mais pas par la suite.</p> <p>L'autopsie terminale des animaux adultes et de la progéniture qui n'étaient pas sélectionnés pour la continuation de l'étude n'a mis en évidence aucune anomalie reliée au traitement.</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^e jour et les cycles œstraux du 80^e au 100^e jour du post-partum.</p>
Rat/ Wistar	Orale (gavage)	Témoin (eau) et 200/du 1 ^{er} au 21 ^e jour de gestation	Les femelles sous traitement médicamenteux ont affiché des résultats défavorables à l'examen physique (apragmatisme, pelage hérissé et terne) et

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg par jour) / Durée	Résultats
			<p>une diminution du gain pondéral. Une conjonctivite et une suppuration nasale sanguinolente ont été observées chez plusieurs des rats traités. 6 des 30 rats traités sont morts au cours de l'étude. On a observé chez ces animaux la présence de macérations des viscères abdominales et une entérite sévère. La mortalité mise à part, le pourcentage de réussite des accouplements était comparable dans le groupe traité et le groupe témoin.</p> <p>Le traitement médicamenteux (200 mg/kg) était associé à des effets toxiques sur l'embryon. Le nombre de résorptions exprimé en pourcentage des gestations ou en pourcentage des nidations fœtales était sensiblement augmenté dans le groupe traité comparativement aux témoins. Le pourcentage de femelles présentant des fœtus ayant des malformations majeures, et le pourcentage de fœtus présentant des malformations majeures ont augmenté dans le groupe traité. Par ailleurs, vu le nombre restreint de portées viables provenant des rates traitées, on ne peut tirer de conclusion en ce qui concerne les effets tératogènes. Le poids moyen des fœtus du groupe traité était aussi légèrement inférieur par rapport au groupe témoin.</p>
Rat/ Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0 (témoin : eau), 10, 30 ou 90/ 64 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement et du 1 ^{er} au 19 ^e jour de la gestation (femelles seulement)	<p>Avant l'accouplement, les animaux traités n'ont manifesté aucun changement au niveau du comportement, de la consommation d'aliments ou des cycles œstraux. Le gain pondéral moyen était légèrement diminué chez les femelles recevant 90 mg/kg. Bien que sept morts soient survenues durant la période précédant l'accouplement, aucun de ces cas n'était jugé comme étant lié au traitement par l'amiodarone.</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</p>

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg par jour) / Durée	Résultats
			<p>portées due aux résorptions est survenue chez 1 ou 2 des mères de chaque groupe sous traitement, et aucune perte chez le groupe témoin, le pourcentage de résorptions fœtales était plus élevé chez les groupes traités par rapport au groupe témoin. Déduction faite de ces pertes totales de portées, aucune augmentation notable de l'incidence de résorptions fœtales n'a eu lieu dans n'importe lequel des groupes traités.</p> <p>Aucun effet tératogène n'a été observé. Le nombre de fœtus présentant des anomalies bénignes (la plus commune étant une ossification squelettique incomplète) était sensiblement plus élevé chez les groupes traités par rapport aux témoins. Cependant, ces anomalies mineures étaient surtout dues à un retard de croissance fœtale, phénomène qui est réversible, et ne sont pas des indices d'un incident tératogène authentique. Ainsi, il a été conclu que l'amiodarone était sans effet potentiellement tératogène chez les rates.</p>
Rat/ Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0 (témoin : véhicule), 10, 30 ou 90/ du 14 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour du post-partum	<p>Il n'y a eu aucune manifestation clinique de toxicité et aucune rate n'est morte. Une baisse du gain pondéral moyen chez les mères a été observée à partir du 16^e jour de gestation dans le groupe traité à raison de 90 mg/kg. Aucune différence de gain pondéral n'a été observée durant l'allaitement. La durée de la période de gestation est demeurée inchangée et le traitement par l'amiodarone n'a eu aucun effet sur la parturition. Le ratio moyen taille de portée vive/sexe était comparable chez les groupes traités et témoins. Le poids fœtal moyen était notablement diminué (18 % plus faible par rapport aux témoins) seulement chez les animaux recevant 90 mg/kg. Cette différence s'est accrue aux 4^e et 10^e jours de vie néonatale (-29 % et -31 % respectivement), mais est demeurée stable par la suite. Bien que le nombre de petits nés des femelles traitées dans ce groupe était le même que dans le groupe témoin, le taux de mortalité néonatale y était plus élevé. De cette progéniture terminale, un tiers des petits sont morts durant la période allant de la naissance au 4^e jour, et le reste entre le 5^e jour et le sevrage.</p> <p>L'autopsie n'a révélé aucune anomalie liée à l'ingestion du médicament chez aucun des petits sacrifiés le 21^e jour. Un des petits du</p>

Espèce/Souche	Voie d'administration	Posologie (mg/kg par jour) / Durée	Résultats
			groupe recevant 10 mg/kg a manifesté une agénésie du membre arrière droit et une queue courte.
Rat/ Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100/ du 1 ^{er} au 15 ^e jour de gestation	Le traitement médicamenteux n'a eu aucun effet toxique sur les fœtus des rates auxquelles on administrait des doses pouvant atteindre 100 mg/kg. Il n'y avait aucune différence notable entre les groupes traités et non traités dans le ratio nombre de fœtus vivants à terme/ nombre de nidations. Aucun des fœtus examinés ne manifestait de malformations externes quelconques ni d'anomalies microscopiques ou squelettiques.
Lapin/ Lièvre belge	Orale (gavage)	0 (témoin : eau), 5, 50 ou 100/ du 1 ^{er} au 18 ^e jour de gestation	Ni le nombre des nidations ni celui des fœtus vivants observés au moment du sacrifice ne semblaient varier selon qu'il s'agissait des groupes traités ou des témoins. Le nombre des résorptions fœtales était plus élevé que chez les témoins, dans les groupes traités à doses faibles et moyennes, mais était inférieur dans le groupe à doses élevées. Le traitement médicamenteux n'a pas modifié la fécondabilité des animaux. L'examen des fœtus n'a révélé aucune malformation.

TABLEAU 18 : ÉTUDES DE MUTAGÉNICITÉ

Étude	Système-test	Concentrations	Conclusions
Test d'Ames	<i>S. typhimurium</i> Souches de contrôle TA 98 TA 100 TA 1535 TA 1537 TA 1538	Non identifiée	Aucun signe évident de mutagénicité ne s'est manifesté en la présence ou en l'absence de S-9.
Épreuve d'induction lysogène	Souches bactériennes GY5027 GY4015	Non identifiée	Des concentrations approchant les niveaux toxiques (≈ 100 microgrammes /boîte) n'ont produit aucune augmentation de lyse spontanée.
Test du micronoyau	Souris/ Charles River	50, 100, 225 mg/kg (chaque animal recevait 2 injections intrapéritonéales administrées sur une période de 24 heures)	Le traitement n'a provoqué aucune augmentation du nombre de micronoyaux par 200 érythrocytes polychromatiques.

TABLEAU 19 : AMIODARONE INTRAVEINEUSE : ÉTUDES DE LA TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
Rat/ CD® BR	(Perfusion) intraveineuse	0 (solution saline), 0 (bouillon), 25, 50, 100/ du 8 ^e au 16 ^e jour	<p>Une augmentation de l'incidence des anomalies physiques mineures, liées au mode d'injection, et des anomalies autoptiques 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	intraveineuse	0, 5, 10 et 25/du 8 ^e au 16 ^e jour de gestation	<p>On n'a observé aucune modification associée à la dose sur le comportement ou le poids des mères pendant l'étude. Le seul signe de toxicité observé chez les mères consistait en une augmentation significative de la mortalité dans les groupes recevant la plus forte dose. La mortalité était de 1, 3, 5 et 8 animaux dans le groupe témoin et ceux recevant les doses faible, moyenne et élevée, respectivement. Les examens autoptiques ont révélé des dégénérescences hépatiques dans le groupe témoin, des bronchopneumonies dans le groupe recevant la faible dose et des bronchopneumonies avec péritonites et</p>

Espèce/Souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour) / Durée	Résultats
			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.

RÉFÉRENCES

1. Bopp, P, Rasoamanambelo L, Crevoisier JL, et al. Acute hemodynamic effects of intravenous amiodarone in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7:286-9.
2. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI, et al. Effect of long term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *Am J Med.* 1985;7:443-50.
3. Brown WJ, et al. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet* 1, 1982;1250.
4. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. *J Clin Invest* 1976; 58:255-9.
5. Cairns AJ, Connolly JS, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349:675-82.
6. Centres for Disease Control. Neonatal death associated with the use of benzyl alcohol. *United States NMWR* 1982; 31:290-291.
7. Connolly S. et al (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators). Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350:1417-24.
8. Duane PG, Rice KL, Charboneau DE, Niewoehner DE. Amiodarone-induced endothelial injury is associated with phospholipase C-mediated hydrolysis of membrane phospholipids. *J Lab Clin Med* 1992; 120:955-63.
9. Fabre G, Julian B, Saint-Aubert B, Joyeux H, Berger Y. Evidence for CYP3A-mediated N-deethylation of amiodarone in human liver microsomal fractions. *The Amer Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Drug Metabolism and Disposition* 1993; 21 (6):978-985.
10. Falik R, Flores BT, Shaw L, Gibson GA, Josephson ME, Marchlinski FE. Relationship of steady-state serum concentrations of amiodarone and desethylamiodarone to therapeutic efficacy and adverse effects. *Am J Med* 1987; 82:1102-08.
11. Feiner LA, Younge BF, Kazmier FJ, Stricker BH, Fraunfelder FT. Optic neuropathy and amiodarone therapy. *Mayo Clinic Proceed* 1987;62:702-17.
12. Figa FH, et al. Clinical efficacy and safety of intravenous amiodarone in infants and children. *Am J Cardiol* 1994;74:573-7.
13. Finerman WB, Hamer A, Peter T, et al. Electrophysiologic effects of amiodarone therapy in patients with ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1982;104:987-96.
14. Flaker CG, Alpert MA, Webel RR, et al. Amiodarone and sustained ventricular arrhythmias: statistical evidence of drug effectiveness. *Am Heart J* 1985;110:371-6.

15. Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, et al. Amiodarone: Clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug refractory arrhythmias. *Circulation* 1983;68:88-94.
16. Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD, Cartwright J Jr, Chasen MH. Amiodarone pulmonary toxicity: A multidisciplinary review of current status. *Southern Med J*. 1993;86:67-77.
17. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991;31:1061-9.
18. Garson A, Gillette P, McVey P, et al. Amiodarone treatment of critical arrhythmias in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:749-55.
19. Gershanik J, et al. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Eng J Med* 1982; 307:1384-1388.
20. Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone: an overview of its pharmacological properties, and a review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992;43:69-110.
21. Gittinger JW, et al. Papillopathy caused by amiodarone. *Arch Ophthalmol* 1987;105:349-51.
22. Green HL, et al. The efficacy of amiodarone in the treatment of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31:319-54.
23. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert JS. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation* 1983;67(6):1347-55.
24. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions and updates. 6th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989, p. 2.
25. Harris L, Roncucci R, editors. Amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, clinical effects. Paris: MEDSI, Medicine and Sciences Internationales, 1986.
26. Harris L, McKenna WJ, Holt DW, et al. Renal elimination of amiodarone and its desethyl metabolite. *Postgrad Med J* 1983;59:440-2.
27. Harris L, et al. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983;106:916.
28. Harrison RF, Elias E. Amiodarone-associated cirrhosis with hepatic and lymph node granulomas. *Histopathology* 1993;22:80-2.
29. Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, et al. Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1981;305:539-45.
30. Helmy I, Herre JM, Garwood G, et al. Use of intravenous amiodarone for emergency treatment of life-threatening ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1015-22.
31. Hiller JL, et al. Benzyl alcohol toxicity: Impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986; 77 (4): 500-506.

32. Hohnloser SH, et al. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121:529-35.
33. Hohnloser SH, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: Results of a prospective, placebo-controlled study. *Am Heart J*. 1991;121:80-95.
34. Ikegami H, Shiga T, Tsushima T, Nirei T, Kasanuki H, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) Induced by Amiodarone: A Report on Two Cases. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2002; 7(1):25-28.
35. Jardine DS, et al. Relationship of benzyl alcohol to kernicterus, intraventricular hemorrhage and mortality in preterm infants, *Pediatrics* 1989; 83(2): 153-160.
36. Julian GD, Camm JA, Frangin G, Janse JM, Munoz A, Schwartz JP, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349:667-74.
37. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas P, et al. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepatogastroenterol*. 1991;38:71-4.
38. Kay GN, et al. Fatal postoperative amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Cardiol* 1988;62:490-2.
39. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Sinoatrial arrest due to lidocaine injection in sick sinus syndrome during amiodarone administration. *Am Heart J* 1982;104:1384-5.
40. Kosinski JE, Albin BJ, Young E, Lewis MS, Leland Jr. SO. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone. *J. Am Coll Cardiol* 1984;4(3):565-70.
41. Kowey PR et al. Electrophysiologic testing in patients who respond acutely to intravenous amiodarone for incessant ventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1993; 125:1628-32.
42. Kupferschmid JP, et al. Amiodarone-induced complications after cardiac operation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thoracic Surg* 1989;48:359-64.
43. Laurent M, Betremieux P, Biron Y, LeHelloco A. Neonatal hypothyroidism after treatment by amiodarone during pregnancy. *Am J Cardiol* 1987; 60(10):942.
44. Leak D, Eydt JN. Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. *Arch Intern Med* 1979; 139:425-8.
45. Lee TH, Friedman PL, Goldman K, et al. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am Heart J* 1985;109:163-4.
46. Liberman BA, et al. Anaesthesia and amiodarone. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:629-37.
47. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guedon-Moreau LM, Humbert L, Vincent A, Devos P, Lhermitte MA. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:373-378.
48. Lohman JJHM, et al. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33:645-646.

49. Lopez A, Lopez AM, Jimenez SF, et al. Acute intracranial hypertension during amiodarone infusion. *Crit Care Med* 1985; 13:688-9.
50. Martin WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 131-8.
51. Mitchell LB, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation: time course's of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects. *Circulation* 1989;80:34-42.
52. Mooss AN, Mohiuddin SM, Hee TT, et al. Efficacy and tolerance of high-dose intravenous amiodarone for recurrent, refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1990;65:609-14.
53. Morady F, DiCarlo L, Krol R, et al. Acute and chronic effects of amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction, and ventricular tachycardia induction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:148-57.
54. Morady F, et al. Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1983;51:156-159.
55. Morady F, et al. Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1983;52:975-9.
56. Morelli S, Guido V, Marziio P, et al: Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991;78:291-4.
57. Mostow ND, Vrobel TR, Noon D, Rakita L. Rapid suppression of complex ventricular arrhythmias with high-dose oral amiodarone. *Circulation* 1986; 72(6):1231-38.
58. Murphy MT. What internist should know about amiodarone. *Cleveland Clin. J Med* 1998; 65:159-66.
59. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung: Pathologic findings in clinical toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18:349-54.
60. Nalos PC, et al. Intravenous amiodarone for short-term treatment of refractory ventricular tachycardia or fibrillation. *Am Heart J* 1991; 122:1629-32.
61. Nattel S, Talajic M, Fermini B, Roy D. Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationship between them. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992;3:266-80.
62. Ochi RP, Goldenberg IF, Almquist A, et al. Intravenous amiodarone for the rapid treatment of life-threatening ventricular arrhythmias in critically ill patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64:599-603.
63. Polikar R, Goy JJ, Schlapfer J, Lemarchand-Beraud T, Biollaz J, Magnenat P, Nicol P. Effect of oral triiodothyronine during amiodarone treatment for ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1986;58:987-91.
64. Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Correlation of amiodarone dosage, heart rate, QT interval, and corneal microdeposits with serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations. *Am J Cardiol* 1989;64:1138-43.
65. Remme WJ, et al. Hemodynamic effects and tolerability of intravenous amiodarone in patients with impaired left ventricular function. *Am Heart J*. 1991; 122:96-103.

66. Saksena S, Rothbart ST, Shah Y, Capello G. Clinical efficacy and electropharmacology of continuous intravenous amiodarone infusion and chronic oral amiodarone in refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1984;54:347-52.
67. Schwartz A, Shen E, Morady R, et al. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone in patients with depressed left ventricular function and recurrent ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983; 1.06:848-56.
68. Sim I, McDonald MK, Lavori WP, Norbutas MC, Hlatky AM. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 96:2823-9.
69. Singh BN. Amiodarone: The expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin Cardiol*. 1997; 20; 608-18.
70. Tatro D, Drug Interaction Facts. Facts and Comparisons; 2001; 20-22.
71. Touboul P, Atallah G, Kirkorian G. Effect of intravenous amiodarone in patients with intraventricular conduction disorders. *Eur Heart J* 1982;3:546-52.
72. Trivier JM, Libersa C, Belloc C, Lhermitte M. Amiodarone N-desethylamiodarone in human liver microsomes: Involvement of cytochrome P450 3A enzymes (first report) *Life Sciences*; 1993; 52:91-96.
73. Van Dyck M, et al. Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery? *Acta Anaesthesiologica Belg* 1988;39:3-10.
74. Vrobel TR, Miller PE, Moslow ND, Rakita L. A general overview of amiodarone toxicity: Its prevention, detection and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31:393-426.
75. Weir SJ, et al. Sorption of amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:2679.
76. Zaremski D, et al. Impact of rifampin on serum amiodarone concentrations in a patient with congenital heart disease. *Pharmacotherapy* 1999; 19(2):249-251.
77. Pfizer Canada Inc., monographie de Cordarone (chlorhydrate d'amiodarone), numéro de contrôle : 189723. Date de révision : 18 février 2016.
78. Teva Canada, Monographie de Teva-Amiodarone, numéro de contrôle : 189428. Date de révision : 30 novembre 2015.
79. Sandoz Canada Inc., monographie du Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, numéro de contrôle : 198348. Date de révision : 6 décembre 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP

Chlorhydrate d'amiodarone injectable

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet du Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Traitement de certaines anomalies du rythme cardiaque (arythmies).

Les effets de ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP pour rétablir ou maintenir un rythme cardiaque normal.

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

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

L'ingrédient médicamenteux est :

Chlorhydrate d'amiodarone

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Alcool benzylique comme agent de conservation et Polysorbate 80 dans de l'eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

Solution pour injection

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP n'est destiné qu'aux patients souffrant d'arythmie mettant leur vie en danger parce que ce médicament peut occasionner des effets toxiques importants.
- Une fibrose pulmonaire (formation de tissu cicatriciel permanent dans les poumons) peut survenir et peut être mortelle.
- Comme les autres antiarythmiques, le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP peut aggraver l'arythmie ou la déclencher.
- Une atteinte hépatique est fréquente avec le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP; elle est généralement bénigne, mais peut être grave, mortelle même, dans certains cas.

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

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

Précautions avec la prise de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP :

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

- Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP peut aggraver l'arythmie présente ou déclencher une nouvelle arythmie.
- Une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie (la glande thyroïde libère trop d'hormone thyroïdienne ou pas assez dans la circulation sanguine) peut survenir pendant le traitement par Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP ou peu de temps après le traitement.

- L'une des complications les plus graves est la toxicité pulmonaire (effet nocif sur les poumons), caractérisée par la formation de tissu fibreux dans les poumons ou par leur inflammation. Les symptômes cliniques comprennent la toux, un essoufflement progressif, accompagné d'une perte de poids et de faiblesse.
- Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP provoque une photosensibilité (sensibilité aux rayons solaires) chez environ 10 % des patients. L'application d'un écran solaire ou le port de vêtements protecteurs peut éviter les réactions de la peau chez les personnes photosensibles. Une coloration gris bleu de la peau exposée a été signalée pendant le traitement de longue durée. Après l'arrêt du traitement, cette pigmentation s'atténue lentement pendant une période de plusieurs années. Les personnes au teint clair ou celles très exposées au soleil courent un plus grand risque d'un tel effet, qui peut être relié à la dose cumulative et à la durée du traitement.
- La prise de ce médicament peut causer une perte de la vision ou d'autres troubles visuels tels que des halos ou une vision floue.
- La prise de ce médicament peut aussi causer des symptômes de lésions nerveuses (neuropathie périphérique) tels que des douleurs, des sensations de brûlure ou des engourdissements.
- La prise de ce médicament peut entraîner l'apparition progressive d'une éruption cutanée souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses pouvant s'aggraver et parfois s'avérer mortelle.

Enfants : Plusieurs rapports font état d'un « syndrome de respiration haletante » fatal chez les nouveau-nés (de moins de 1 mois) suivant l'administration de solutions intraveineuses contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation.

L'amiodarone intraveineuse peut libérer des plastifiants (comme le DEHP) des tubes à perfusion intraveineuse lesquels peuvent nuire au développement des organes de reproduction masculins durant les étapes de développement du fœtus, du nourrisson et du bébé, si l'exposition durant ces étapes immatures est plusieurs fois plus élevée que chez l'adulte.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP incluent :

Les autres médicaments antiarythmiques

Azoles, bêta-bloquants (p. ex. propranolol), inhibiteurs calciques (p. ex. vérapamil), agents hypocholestérolémiants (p.ex. simvastatine, atorvastatine), cholestyramine, cimétidine, cyclosporine, dabigatran, digitale, digoxine, disopyramide, fentanyl, flécaïnide, fluoroquinolones, lidocaïne, antibiotiques macrolides, phénytoïne, procainamide, inhibiteurs de la protéase (p. ex. indinavir), quinidine, sofosbuvir (seul ou en association avec un autre antiviral contre l'hépatite C, comme le daclatasvir, le siméprévir ou le lédipasvir), warfarine.

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Dose habituelle :

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

Surdose :

Que faire en cas de surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

Les autres symptômes ayant occasionné moins fréquemment l'arrêt du traitement sont : troubles de la vue, réactions de la peau au soleil, bleuissement de la peau, réaction cutanée

pouvant mettre la vie en danger ou même causer la mort, eczéma, hyperthyroïdie et hypothyroïdie.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans tous les cas	
Tremblements/mouvements involontaires anormaux, manque de coordination, démarche anormale, étourdissements		✓
Coloration bleue de la peau		✓
Réactions cutanées graves (p. ex. apparition progressive d'une éruption accompagnée de cloques) ou réaction allergique (p. ex. enflure des lèvres, du visage, de la langue et de la gorge, difficulté à respirer)		✓
Tension artérielle basse (évanouissements, étourdissements graves)		✓
Essoufflement, douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier, « cœur galopant »	✓	
Anomalies de la coagulation, nombreuses ecchymoses (« bleus »), facilité à saigner (p. ex. lors du brossage de dents)	✓	
Troubles visuels (halos ou vision floue), difficultés à voir	✓	
Vomissements, douleur abdominale, diarrhée	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans tous les cas	
Dermatite solaire/ photosensibilité (la peau devient sensible aux rayons solaires)	✓	
Paresthésies (sensations de picotement, de brûlure, de fourmillement sur la peau)	✓	
Neuropathies périphériques motrices et sensitives (p. ex. faiblesse musculaire)	✓	
Troubles cognitifs (p. ex. confusion, difficulté à se concentrer)	✓	
Maladies du foie (coloration jaune de la peau ou de la conjonctive de l'œil, douleur abdominale ou vomissements)	✓	
Alopécie (perte de cheveux)	✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de la prise de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le conserver entre 15 °C et 25 °C. Protéger de la lumière et de la chaleur excessive.

Le format contenant un volume de 3 mL du produit est une fiole à usage multiple. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture initiale de la fiole.

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet du Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, USP :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est disponible sur le Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); le site Web du fabricant (<https://www.fresenius-kabi.ca>), ou en téléphonant le 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 5 août 2022