

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-AMIODARONE**
Comprimés de chlorhydrate d'amiodarone
200 mg de chlorhydrate d'amiodarone

Norme Teva

Agent antiarythmique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 6 décembre 2021

N° de contrôle de la présentation : 252202

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	21
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	32
SURDOSAGE.....	35
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
CONSERVATION ET STABILITÉ	39
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	40
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
ESSAIS CLINIQUES	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
TOXICOLOGIE	47
RÉFÉRENCES	58
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	63

Pr TEVA-AMIODARONE
Comprimés de chlorhydrate d'amiodarone
200 mg de chlorhydrate d'amiodarone

Norme Teva

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés / 200 mg de chlorhydrate d'amiodarone	AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium (contient de l'hydroxyde d'aluminium et du rouge n° 40), amidon pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, polysorbate 80, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Aucun antiarythmique n'a pu diminuer la fréquence de morts subites chez les patients atteints d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des antiarythmiques peuvent provoquer des arythmies graves; certains ont même été associés à une fréquence accrue de mort subite. À la lumière des faits susmentionnés, les médecins devraient sopeser avec soin les risques et les avantages d'un traitement antiarythmique pour tous les patients atteints d'arythmies ventriculaires.

Étant donné que les arythmies traitées menacent le pronostic vital et compte tenu du risque d'interaction avec le traitement antérieur et d'une exacerbation de l'arythmie, le traitement par TEVA-AMIODARONE doit être amorcé en milieu hospitalier.

TEVA-AMIODARONE 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.

TEVA-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone) par voie orale

En raison du risque d'effets secondaires potentiellement mortels et des difficultés inhérentes à la prise en charge du traitement, TEVA-AMIODARONE est indiqué uniquement dans le traitement des arythmies ventriculaires documentées suivantes, menaçant le pronostic vital, récurrentes lorsqu'elles n'ont pas répondu à des doses adéquates documentées d'autres antiarythmiques disponibles, ou dans les cas d'intolérance à d'autres traitements :

1. Tachycardie ventriculaire (TV) avec instabilité hémodynamique
2. Fibrillation ventriculaire (FV) récurrente

Comme dans le cas d'autres antiarythmiques, les essais cliniques contrôlés ne fournissent aucune preuve que les comprimés de chlorhydrate d'amiodarone influent favorablement sur la survie.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur les comprimés de chlorhydrate d'amiodarone comprenaient trop peu de personnes de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible d'évaluer si cette clientèle répond autrement que les plus jeunes. Selon d'autres comptes rendus cliniques, la réponse au traitement est la même chez les personnes âgées et les jeunes patients. En règle générale, la dose employée chez les personnes âgées doit être choisie judicieusement — on commence habituellement par la borne inférieure de la fourchette posologique —, en tenant compte de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque chez cette clientèle, ainsi que du nombre accru de maladies et de traitements concomitants.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'amiodarone n'ayant pas été établies chez les enfants, son emploi n'est pas recommandé chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des constituants de TEVA-AMIODARONE *oral* (comprimés), y compris l'iode, ainsi qu'en présence de choc cardiogénique, de grave dysfonctionnement sinusal 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 en cas d'utilisation avec un stimulateur cardiaque). TEVA-AMIODARONE *oral* est en outre contre-indiqué en présence d'hépatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**), de dysfonctionnement thyroïdien (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysfonctionnement thyroïdien**) ou d'anomalies pulmonaires interstitielles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité pulmonaire**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

TEVA-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 allant jusqu'à 10 % à 17 % dans certaines séries de patients qui présentaient des arythmies ventriculaires et qui 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 TEVA-AMIODARONE, mais elles sont habituellement légères

et les seuls signes en sont un taux anormal des enzymes hépatiques. Une hépatopathie manifeste peut toutefois survenir, et d'ailleurs quelques cas mortels ont été signalés. Comme d'autres antiarythmiques, TEVA-AMIODARONE peut exacerber les arythmies, p. ex. en diminuant la tolérance à l'arythmie ou en rendant celle-ci plus difficile à corriger. Pareille complication a été observée chez 2 % à 5 % des patients dans diverses séries, tout comme de graves cas de bloc cardiaque ou de bradycardie sinusale. Dans la plupart des cas, tous ces événements peuvent être maîtrisés dans un milieu clinique adéquat. Bien que la fréquence de ce genre d'événements proarythmiques ne semble pas être plus élevée avec TEVA-AMIODARONE qu'avec de nombreux autres agents utilisés dans cette population, les effets sont prolongés lorsqu'ils surviennent.

Même chez les patients chez qui le risque de décéder par arythmie est élevé et chez qui la toxicité du TEVA-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 TEVA-AMIODARONE de façon sûre et efficace comporte un risque notable pour les patients. Ceux chez qui TEVA-AMIODARONE est indiqué doivent être hospitalisés pendant l'administration de la dose de charge et, en général, il faut attendre au moins une semaine, le plus souvent deux ou plus, avant d'observer une réponse. Comme l'absorption et l'élimination de l'amiodarone sont variables, il est difficile de choisir la dose d'entretien et il n'est pas rare de devoir réduire la dose ou mettre fin au traitement. Dans une étude rétrospective portant sur 192 patients atteints de tachyarythmies ventriculaires, 84 ont nécessité une diminution de la dose et 18, une interruption au moins temporaire à cause d'effets indésirables; en outre, plusieurs comptes rendus font état d'un taux d'abandon global de 15 % à 20 % en raison d'effets indésirables. Le délai de réapparition d'une arythmie potentiellement mortelle après l'arrêt du traitement ou un ajustement posologique est imprévisible et peut varier de quelques semaines à plusieurs mois. De toute évidence, le patient court de grands risques durant cette période et peut nécessiter une hospitalisation prolongée. Quand il faut cesser TEVA-AMIODARONE, la substitution d'un autre antiarythmique est compliquée du fait que la quantité d'amiodarone dans l'organisme évolue de façon graduelle, mais imprévisible. Un problème semblable se pose quand TEVA-AMIODARONE est inefficace, une interaction avec un traitement subséquent quelconque restant toujours possible.

Généralités

TEVA-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone) oral

Mortalité

Les résultats de l'essai CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), effectué chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde plus de six jours, mais moins de deux ans auparavant et présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques ne menaçant pas le pronostic vital, ont révélé une augmentation considérable du taux de mortalité et d'arrêts cardiaques non fatals chez les personnes traitées par l'encainide ou le flécaïnide (56/730), par rapport à celles du groupe placebo apparié (22/725). L'essai CAST s'est poursuivi selon un protocole révisé où l'on s'est limité à l'administration de moricizine et d'un placebo, mais le taux mortalité chez les patients traités par la moricizine ayant eu tendance à augmenter, on a dû mettre fin à l'essai prématurément.

On ignore si ces résultats s'appliquent à d'autres populations ou à d'autres antiarythmiques, mais il est prudent d'en tenir compte lors de la prescription d'un antiarythmique.

Les effets du traitement par le chlorhydrate d'amiodarone ont été évalués dans deux essais multicentriques à répartition aléatoire et double insu contrôlés par placebo, menés auprès de 1202 (*Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial [CAMIAT]*) et 1486 (*European Myocardial Infarction Amiodarone Trial [EMIAT]*) sujets ayant eu un IM, suivis pendant un maximum de 2 ans. Les patients de l'essai CAMIAT présentaient des arythmies ventriculaires ; ceux qui se sont retrouvés dans le groupe sous amiodarone ont reçu des doses de 200 à 400 mg/jour, ajustées en fonction du poids et de leur réponse au traitement. Les patients de l'essai EMIAT présentaient une fraction d'éjection < 40 % ; ceux qui se sont retrouvés dans le groupe sous amiodarone ont reçu des doses fixes de 200 mg/jour. Des doses de charge ont été administrées pendant plusieurs semaines dans les deux essais. Le tableau ci-après présente le taux de mortalité toutes causes confondues dans la population en intention de traitement.

	Placebo		Amiodarone		Risque relatif	
	N	Décès	N	Décès		IC ₉₅ %
EMIAT	743	102	743	103	0,99	0,76 – 1,31
CAMIAT	596	68	606	57	0,88	0,58 – 1,16

Ces données cadrent avec les résultats d'une analyse d'un groupe de 13 études contrôlées de petite envergure menées chez des patients présentant une cardiopathie structurale (y compris l'infarctus du myocarde), d'après laquelle le taux de mortalité total n'a été réduit que de 13 % (risque relatif approché = 0,87 [IC₉₅ % : 0,75 – 0,99]), d'après une méta-analyse classique selon le modèle à effets fixes.

Les patients souffrant d'arythmies menaçant le pronostic vital peuvent présenter des effets indésirables graves durant le traitement ; ils doivent donc faire l'objet d'une surveillance adéquate. TEVA-AMIODARONE ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans le traitement des arythmies menaçant le pronostic vital, qui connaissent à fond les risques et les avantages thérapeutiques du chlorhydrate d'amiodarone, et qui ont accès à des installations permettant une surveillance adéquate de l'efficacité et des effets indésirables du traitement (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Phase de charge

Les fortes doses de TEVA-AMIODARONE *oral* utilisées dans la phase de charge sont parfois associées à des effets indésirables, tels que nausées et tremblements. Les nausées peuvent être atténuées si l'on administre la dose totale en 2 ou 3 prises quotidiennes avec les repas, ou si l'on réduit la dose totale quotidienne. Les tremblements peuvent aussi être maîtrisés par une diminution de la dose.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Le chlorhydrate d'amiodarone *oral* a entraîné une augmentation dose-dépendante statistiquement significative de la fréquence des tumeurs de la thyroïde (adénome et/ou carcinome folliculaires) chez le rat. La fréquence des tumeurs de la thyroïde était plus élevée chez les rats traités que chez les rats témoins, même à la plus faible dose, c.-à-d. 5 mg/kg/jour (environ 0,08 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'homme*).

Les résultats des études sur le pouvoir mutagène du chlorhydrate d'amiodarone (test d'Ames, test du micronoyau et test d'induction lysogénique) ont été négatifs.

* L'équivalent de 600 mg chez un patient de 50 kg (comparaison en fonction de la surface corporelle).

Une diminution de la fécondité a été observée à la dose de 90 mg/kg/j (environ 1,4 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'homme*) dans une étude au cours de laquelle des rats et des rates ont reçu du chlorhydrate d'amiodarone par voie orale dès la 9^e semaine avant l'accouplement.

* L'équivalent de 600 mg chez un patient de 50 kg (comparaison en fonction de la surface corporelle).

Système cardiovasculaire

Effets pro-arythmiques / 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 un allongement de l'intervalle QT. Cet effet proarythmique, se manifestant surtout par des torsades de pointes, a été associé à l'allongement de l'intervalle QTc à 500 ms ou plus. Les effets proarythmiques surviennent généralement en présence de facteurs pouvant contribuer à l'allongement de l'intervalle QT, comme des interactions médicamenteuses ou des troubles électrolytiques. Malgré l'allongement de l'intervalle QT qu'elle entraîne, l'amiodarone est peu susceptible d'occasionner des torsades de pointes. Bien que les patients recevant de l'amiodarone IV aient fréquemment présenté un allongement de l'intervalle QTc, les cas de torsades de pointes ou de nouvelle FV ont été peu fréquents (moins de 2 % chez l'ensemble des patients traités par l'amiodarone IV lors des études cliniques contrôlées). On a signalé des effets proarythmiques chez 2 % à 5 % des patients recevant du chlorhydrate d'amiodarone *oral*, surtout en présence d'un traitement antiarythmique concomitant. Il s'agissait notamment de : FV d'apparition nouvelle, TV incessante, résistance accrue à la cardioversion et TV polymorphe paroxystique associée à l'allongement de l'intervalle QT (torsades de pointes). 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'administration concomitante d'amiodarone et d'un autre antiarythmique qui prolonge l'intervalle QTc doit être réservée aux patients présentant des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles et totalement réfractaires à la monothérapie.

La décision d'administrer de l'amiodarone en concomitance avec un autre médicament qui allonge l'intervalle QTc doit reposer sur une évaluation scrupuleuse des risques et des avantages potentiels pour chaque patient.

Les fluoroquinolones, les macrolides et les azoles sont des agents connus pour causer une prolongation de l'intervalle QTc. Des comptes rendus font état de cas, avec ou sans torsades de pointes, chez des patients sous amiodarone ayant reçu des fluoroquinolones, des macrolides ou des antifongiques azolés en concomitance.

Compte tenu du risque de crise ou d'exacerbation arythmiques, il faut sopeser soigneusement les avantages et les risques que pose l'administration du TEVA-AMIODARONE *oral* aux patients qui souffrent de dysfonctionnement thyroïdien. Dans le cas de la préparation injectable, l'administration peut être mortelle.

Même chez les patients chez qui le risque de décéder par arythmie est 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 indiqué doivent être hospitalisés pendant l'administration de la dose de charge et, en général, il faut attendre au moins une semaine, le plus souvent deux ou plus, avant d'observer une réponse. Comme l'absorption et l'élimination de l'amiodarone sont variables, il est difficile de choisir la dose d'entretien et il n'est pas rare de devoir réduire la dose ou mettre fin au traitement. Dans une étude rétrospective portant sur 192 patients atteints de tachyarythmies ventriculaires, 84 ont nécessité une diminution de la dose et 18, une interruption au moins temporaire à cause d'effets indésirables; en outre, plusieurs comptes rendus font état d'un taux d'abandon global de 15 % à 20 % en raison d'effets indésirables. Le délai de réapparition d'une arythmie potentiellement mortelle après l'arrêt du traitement ou un ajustement posologique est imprévisible et peut varier de quelques semaines à plusieurs mois. De toute évidence, le patient court de grands risques durant cette période et peut nécessiter une hospitalisation prolongée. Quand il faut cesser le traitement par l'amiodarone, la substitution d'un autre antiarythmique est compliquée du fait que la quantité d'amiodarone dans l'organisme évolue de façon graduelle, mais imprévisible. Un problème semblable se pose quand l'amiodarone est inefficace, une interaction avec un traitement subséquent quelconque restant toujours possible.

Bradycardie et bloc AV

Une bradycardie symptomatique ou un arrêt sinusal avec suppression des foyers d'échappement survient chez environ 2 % à 4 % des patients soumis à un traitement par le chlorhydrate d'amiodarone. Des cas de bradycardie ont été signalés comme étant une réaction médicamenteuse indésirable chez 4,9 % des patients souffrant de TV/FV potentiellement mortelles, traités par l'amiodarone IV dans le cadre d'études cliniques. Un bloc AV a été signalé comme effet indésirable du médicament chez 1,4 % des patients recevant l'amiodarone IV. Lors de ces études, la fréquence de bradycardie ou de bloc AV n'a pas augmenté en fonction de la dose.

Une bradycardie symptomatique peut survenir chez les patients recevant TEVA-AMIODARONE *oral*. Dans ces cas, on peut envisager une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement et, éventuellement, la pose d'un stimulateur cardiaque. Étant donné l'importante accumulation corporelle d'amiodarone associée à l'administration prolongée et à la longue demi-vie du médicament, les concentrations sériques diminuent graduellement après une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement.

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 lédipasvir. Par conséquent, l'administration concomitante de l'amiodarone avec ces agents est déconseillée.

Si l'emploi concomitant de l'amiodarone avec ces agents ne peut être évité, il est recommandé de surveiller étroitement le patient au moment d'entreprendre l'administration du sofosbuvir en monothérapie ou en association avec un autre antiviral à action directe. Les patients qui présentent

un risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant au moins 48 heures, dans un contexte clinique approprié, après l'amorce d'un traitement concomitant par le sofosbuvir.

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

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

Amiodarone intraveineuse

Hypotension

L'hypotension est l'effet indésirable le plus fréquemment observé dans le traitement par l'amiodarone IV ; elle est peu courante (< 1 %) avec l'emploi du chlorhydrate d'amiodarone *oral*. Lors des études cliniques, l'hypotension est survenue comme réaction indésirable chez 288 (16 %) des 1836 patients traités par l'amiodarone IV. Le plus souvent, c'est au cours des premières heures de la perfusion qu'une hypotension cliniquement significative a été observée ; celle-ci n'était pas liée à la dose, mais apparemment à la vitesse de perfusion. Lors d'études réunissant 814 sujets, l'hypotension a imposé un arrêt temporaire du traitement par l'amiodarone IV chez 3 % des sujets, et un arrêt définitif chez 2 % des sujets.

TEVA-AMIODARONE oral

Troubles cardiaques

TEVA-AMIODARONE *oral* doit être utilisé avec prudence dans les cas d'insuffisance cardiaque latente ou manifeste, car cet état peut être aggravé par la prise du médicament. Dans ces cas, TEVA-AMIODARONE *oral* doit être administré conjointement avec un traitement approprié.

On peut envisager l'emploi de TEVA-AMIODARONE *oral*+ pour le traitement des patients atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), de flutter ou de fibrillation auriculaires, lorsque ces états sont compliqués par des tachyarythmies ventriculaires menaçant le pronostic vital. Dans de tels cas, on doit procéder avec prudence, car l'effet de TEVA-AMIODARONE *oral* ne semble pas toujours uniforme. Des études électrophysiologiques peuvent s'avérer utiles pour le choix des patients susceptibles de répondre favorablement à un traitement par TEVA-AMIODARONE *oral*, surtout en présence de syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Dispositifs cardiaques implantables

Chez les patients qui portent un défibrillateur ou un stimulateur cardiaque internes, l'administration prolongée d'antiarythmiques affecte les seuils de stimulation ou de défibrillation. On doit donc mesurer ces seuils au début du traitement et pendant le traitement.

Système endocrinien et métabolisme

Thyréotoxique

L'hyperthyroïdie provoquée par le chlorhydrate d'amiodarone peut entraîner une thyrotoxicose; il existe aussi un risque de déclenchement ou d'aggravation d'une arythmie. Certains comptes rendus

font état de décès associés à une thyroétoxicose provoquée par l'amiodarone. La possibilité d'une hyperthyroïdie doit être envisagée dès que survient nouveau signe d'arythmie (voir aussi **Dysfonction et anomalies thyroïdiennes** ci-dessous).

Dysfonction et anomalies thyroïdiennes

TEVA-AMIODARONE inhibe la conversion périphérique de la thyroxine (T₄) en triiodothyronine (T₃), aussi peut-il entraîner une augmentation de taux de thyroxine, une diminution des taux de T₃ et une augmentation des taux de T₃ inverse (rT₃) (forme inactive) chez les patients cliniquement euthyroïdiens. Il peut également être à l'origine d'une grande quantité d'iode inorganique dans l'organisme. *Ainsi une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie peuvent-elles survenir pendant le traitement par TEVA-AMIODARONE oral, ou encore peu après.* Étant donné qu'il entraîne une libération d'iode inorganique, ou peut-être pour d'autres raisons, TEVA-AMIODARONE *oral* peut provoquer aussi bien une hypothyroïdie qu'une hyperthyroïdie. Il est donc important de vérifier la fonction thyroïdienne avant le traitement, puis de la surveiller périodiquement par la suite, en particulier si le patient est âgé ou s'il a des antécédents de nodules thyroïdiens, de goitre ou de dysfonctionnement thyroïdien quelconque. Étant donné que l'amiodarone et ses métabolites sont éliminés lentement, il peut s'écouler plusieurs semaines, voire plusieurs mois avant que les taux d'iodure plasmatique ne redescendent, que la fonction thyroïdienne se rétablisse et que les résultats de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne retournent à la normale.

Une hypothyroïdie a été signalée chez 2 % à 4 % des patients dans la plupart des études, mais dans quelques-unes d'entre elles, la fréquence s'est élevée à 8 % – 10 %. Cet état peut être identifié par l'observation de signes cliniques pertinents, en particulier par une augmentation des taux de TSH sérique. L'index de thyroxine libre peut être normal chez certains patients traités par l'amiodarone qui présentent une hypothyroïdie. La meilleure façon de traiter cette hypothyroïdie consiste à réduire la dose d'amiodarone et/ou à administrer un supplément d'hormones thyroïdiennes. Le traitement utilisé doit toutefois être personnalisé et, dans certains cas, il peut être nécessaire d'interrompre définitivement l'administration des comprimés TEVA-AMIODARONE.

L'hyperthyroïdie s'observe chez environ 2 % des patients sous chlorhydrate d'amiodarone, mais cette fréquence peut être plus élevée chez les patients ayant des antécédents de carence alimentaire en iode. En général, l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone représente un risque plus élevé pour le patient que l'hypothyroïdie, car elle comporte un risque de nouvel épisode ou d'aggravation des arythmies susceptible d'entraîner le décès. Certains comptes rendus font état de décès associés à une thyroétoxicose provoquée par l'amiodarone. En fait, **IL FAUT CONSIDÉRER LA POSSIBILITÉ D'HYPERTHYROÏDIE DÈS L'APPARITION DE TOUT NOUVEAU SIGNE D'ARYTHMIE.** Son diagnostic repose sur les signes et symptômes cliniques pertinents, lesquels sont généralement accompagnés de taux anormalement élevés de T₃ sérique (dosage radio-immunologique), de taux encore plus élevés de T₄ sérique et de taux anormalement bas de TSH sérique (dosée au moyen d'une épreuve suffisamment sensible). L'absence de réponse de la TSH à la TRH permet de confirmer la présence d'hyperthyroïdie et peut être recherchée dans les cas équivoques. Étant donné que l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone peut s'accompagner de nouveaux épisodes d'arythmie, il y a lieu de procéder à un traitement médical énergique comprenant, si possible, une réduction de la dose de TEVA-AMIODARONE ou une interruption du traitement.

Il peut être nécessaire d'amorcer un traitement à l'aide d'un agent antithyroïdien, d'un bêtabloquant adrénergique et/ou d'administrer une corticothérapie temporaire. Compte tenu de la grande quantité d'hormones thyroïdiennes préformées stockées dans la glande, l'action des antithyroïdiens peut être

particulièrement lente à se manifester en cas de thyrotoxicose induite par l'amiodarone. Certains comptes rendus font état de décès associés à une thyrotoxicose provoquée par l'amiodarone. Le traitement par l'iode radioactif est contre-indiqué, car la fixation de cet isotope en cas d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone est faible. On possède très peu d'expérience sur la chirurgie thyroïdienne dans de tels cas, et cette forme de traitement pourrait induire une crise thyrotoxicque. L'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone peut être suivie par une période d'hypothyroïdie passagère.

Des comptes rendus de pharmacovigilance font état de cancer et de nodules thyroïdiens chez des patients ayant reçu de l'amiodarone. Dans certains cas, une hyperthyroïdie était également présente.

Au cours d'une étude de carcinogénicité menée chez le rat, l'administration de doses d'amiodarone 5, 16 et 50 mg/kg/jour a entraîné des modifications dose-dépendantes et statistiquement significatives de la glande thyroïde. Ces modifications comprenaient des adénomes et des carcinomes folliculaires. On ignore la portée de ces effets sur l'administration à long terme de chlorhydrate d'amiodarone chez l'homme.

Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie néonatales

L'administration de TEVA-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone) durant la grossesse peut nuire au fœtus. Même s'il est rare que l'amiodarone soit utilisée durant la grossesse, un petit nombre de comptes rendus faisant état de goitre, d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie congénitaux associés à son administration orale ont été publiés. Toute patiente qui reçoit TEVA-AMIODARONE pendant la grossesse ou qui devient enceinte pendant le traitement doit être informée des risques pour le fœtus.

En règle générale, TEVA-AMIODARONE ne doit être administré durant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère justifient les risques, inconnus, pour le fœtus.

L'administration de doses de chlorhydrate d'amiodarone de 25 mg/kg/jour (environ 0,4 et 0,9 fois, respectivement, la dose d'entretien maximale recommandée chez l'être humain*) à des rates et des lapines gravides n'a eu aucun effet indésirable chez les fœtus. Chez la lapine, l'administration de 75 mg/kg/jour (environ 2,7 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'être humain*) a provoqué un avortement chez plus de 90 % des animaux. Chez la rate, l'administration de doses de ≥ 50 mg/kg/jour a été associée à un léger déplacement des testicules et à une augmentation de la fréquence de cas d'ossification incomplète de certains os du crâne et des doigts; l'administration de doses de ≥ 100 mg/kg/jour a entraîné 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'être humain*). Des effets indésirables sur la croissance et la survie des fœtus ont également été observés chez une des deux souches de souris ayant reçu la dose de 5 mg/kg/jour (environ 0,04 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'être humain*).

* L'équivalent de 600 mg chez un patient de 50 kg (comparaison en fonction de la surface corporelle).

Appareil digestif

Certains effets sur le tractus gastro-intestinal (p. ex. nausées, vomissements, constipation, arrière-goût) sont fréquents au début du traitement à fortes doses, mais il arrive qu'ils disparaissent avec une réduction de la posologie.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Hausse des enzymes hépatiques

Chez les patients qui souffrent d'arythmies menaçant le pronostic vital, le risque éventuel de lésions hépatiques doit être soupesé par rapport aux bienfaits thérapeutiques potentiels de l'amiodarone. Toutefois, les patients traités par TEVA-AMIODARONE *oral* doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, afin de déceler tout signe éventuel de lésion hépatique évolutive.

Une augmentation des taux d'enzymes hépatiques que sont l'ALT, l'AST et la GGT est fréquemment observée chez les patients présentant une TV/FV qui menace immédiatement le pronostic vital. La cause de l'augmentation de l'activité de l'AST peut parfois être difficile à interpréter, car les enzymes hépatiques peuvent également être élevées chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque globale ou qui ont récemment subi un infarctus du myocarde ou plusieurs défibrillations électriques.

On doit songer à interrompre le traitement par TEVA-AMIODARONE si le taux d'enzymes hépatiques est plus de trois fois supérieur aux valeurs normales, ou s'il double chez un patient dont les taux initiaux sont déjà élevés.

L'emploi du chlorhydrate d'amiodarone *oral* est souvent associé à une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques (AST/SGOT et ALT/SGPT). Le mécanisme par lequel cet effet hépatique se produit n'a pas été défini. Des cas de phospholipidose et de fibrose hépatiques évoquant l'hépatite ou la cirrhose alcooliques et accompagnés d'une légère augmentation des taux d'enzymes hépatiques ont été signalés avec l'emploi du chlorhydrate d'amiodarone *oral*. L'augmentation des enzymes hépatiques, en particulier si elle est associée à des symptômes et à des signes cliniques d'hépatite, ou à une hépatomégalie asymptomatique, peut indiquer le besoin d'une tomographie du foie et, s'il y a lieu, d'une biopsie hépatique avec examen au microscope électronique. Si le taux d'enzymes sériques augmente de façon marquée, ou si l'augmentation persiste, il faut envisager l'arrêt du traitement ou une diminution de la posologie de l'amiodarone. L'insuffisance hépatique a rarement été cause de décès chez les patients traités par TEVA-AMIODARONE *oral*.

De rares cas de nécrose hépatocellulaire fatale ont été signalés à la suite du traitement par l'amiodarone IV. Deux sujets, l'un âgé de 28 ans et l'autre de 60, ont reçu une perfusion initiale de 1500 mg sur une période de 5 heures, vitesse bien plus élevée que celle recommandée. Dans les deux cas, les sujets ont présenté une insuffisance hépatorenale dans les 24 heures qui ont suivi le début du traitement par l'amiodarone IV, puis sont décédés le 14^e et le 4^e jour, respectivement. Étant donné que ces deux cas de nécrose hépatique étaient peut-être attribuables à la vitesse de perfusion, et que l'hypotension est liée à ce facteur, **la vitesse initiale de perfusion doit faire l'objet d'une surveillance attentive et ne doit pas dépasser celle recommandée.**

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

initiales. La présence d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques ne constitue pas une contre-indication au traitement.

Système nerveux

Troubles neurologiques

Dans de rares cas, l'administration continue de TEVA-AMIODARONE *oral* peut entraîner l'apparition d'une neuropathie périphérique. Bien que cette neuropathie puisse se dissiper à l'arrêt du traitement, la résolution est lente et incomplète.

Ophthalmologie

Perte de la vue

Des cas de neuropathie ou de névrite optiques, entraînant généralement des troubles de la vue, ont été signalés chez des patients recevant de l'amiodarone. Dans certains cas, le trouble de la vue a évolué vers une cécité permanente. Neuropathie ou névrite optiques peuvent se manifester à tout moment après le début du traitement. On n'a pas établi de relation de cause à effet avec le médicament. Un examen ophtalmologique doit être effectué si tôt que possible en cas de symptômes de troubles visuels, comme une modification de l'acuité visuelle ou une diminution de la vision périphérique. Par ailleurs, le traitement par l'amiodarone doit être réévalué en cas de neuropathie ou de névrite optiques. Les risques et complications que comporte le traitement antiarythmique par TEVA-AMIODARONE doivent être soupesés par rapport à ses avantages chez les patients présentant des arythmies menaçant le pronostic vital. On recommande d'effectuer des examens ophtalmologiques réguliers pendant le traitement par TEVA-AMIODARONE, lesquels doivent comprendre un examen du fond de l'œil et un examen par lampe à fente (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Anomalies ophtalmologiques**).

Anomalies oculaires (Microdépôts cornéens)

Des microdépôts cornéens se forment chez la plupart des adultes traités par le chlorhydrate d'amiodarone. Ces dépôts ne sont habituellement visibles qu'à l'examen à la lampe à fente et entraînent parfois des symptômes particuliers, tels que la vue de halos ou une vue brouillée, qui surviennent chez jusqu'à 10 % des patients. Ces microdépôts cornéens disparaissent lors de la réduction de la dose du médicament, ou à l'arrêt du traitement. En l'absence de symptôme, la présence de microdépôts cornéens ne constitue pas un motif de réduction de la posologie ou d'interruption du traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Anomalies ophtalmologiques**).

Considération périopératoires

Chirurgie

Des cas de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) et de syndrome de faible débit cardiaque ont été signalés à la suite d'une chirurgie du cœur ou d'un autre type d'intervention chirurgicale chez des patients traités par TEVA-AMIODARONE *oral*. Chez certains patients présentant un syndrome de faible débit cardiaque secondaire à l'interruption de la circulation extracorporelle, on a dû avoir recours à la contre-pulsion diastolique par ballonnet intra-aortique. Dans le cas du SDRA, bien que les patients répondent habituellement bien au traitement respiratoire énergique, l'issue s'est avérée fatale dans de rares cas. Parmi les patients présentant un SDRA, certains ont été exposés à de fortes concentrations d'oxygène dans l'air inspiré ; cela aurait pu jouer un rôle dans les complications respiratoires. Par conséquent, d'ici à ce qu'on en sache davantage à ce

sujet, on recommande de surveiller de près la FiO₂ ainsi que les paramètres de l'oxygénation des tissus (p. ex. SaO₂, PaO₂) chez les patients sous TEVA-AMIODARONE. C'est avec circonspection qu'il faut envisager toute décision de procéder à une intervention chirurgicale chez les patients traités par TEVA-AMIODARONE et souffrant de dysfonction pulmonaire préopératoire. Toutefois, étant donné que l'amiodarone possède une très longue demi-vie, l'abandon du traitement avant une intervention chirurgicale requiert que cette dernière soit retardée de plusieurs semaines, soumettant ainsi le patient à un risque accru de dysrythmies graves. La survenue de SDRA a rarement été fatale dans ces situations.

Des cas d'hypotension, liée ou non à l'interruption de la circulation extracorporelle après une intervention à cœur ouvert, ont été signalés. Il se peut que les vaisseaux sanguins ne répondent pas adéquatement à l'administration d'agonistes adrénergiques. Un bloc cardiaque complet et une bradycardie résistant à l'atropine ont également été signalés chez des patients sevrés de la circulation extracorporelle.

Chirurgie réfractive de la cornée

Les patients doivent être avertis que, selon la plupart des fabricants d'appareils au laser utilisés en chirurgie réfractive pour remodeler la cornée, cette intervention est contre-indiquée chez les patients sous amiodarone.

Anesthésiques volatils : On recommande une surveillance périopératoire attentive des patients sous amiodarone qui doivent subir une anesthésie générale, car ceux-ci peuvent être plus sensibles aux effets dépressifs des anesthésiques halogénés volatils sur le myocarde ou la conduction.

Fonction respiratoire

Amiodarone intraveineuse et orale

Toxicité pulmonaire

Des comptes rendus de pharmacovigilance font état de lésions pulmonaires d'apparition rapide (c.-à-d. après quelques jours ou quelques semaines) chez des patients ayant été traités par du chlorhydrate d'amiodarone oral avoir reçu ou non un traitement intraveineux initial. Les manifestations suivantes ont été observées : 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 complications les plus graves du traitement par le chlorhydrate d'amiodarone **oral** est la toxicité pulmonaire, qui se manifeste sous forme de pneumopathie. Les symptômes cliniques sont notamment : la toux, une dyspnée évolutive accompagnée de trouble fonctionnel confirmé à la radiographie et à la scintigraphie au gallium, une perte de poids, de la faiblesse ainsi que des troubles pathologiques dont les données indiquent qu'ils cadrent avec une toxicité pulmonaire.. La radiographie pulmonaire montre une atteinte interstitielle diffuse, fréquemment associée à un infiltrat alvéolaire à foyers disséminés, particulièrement dans les lobes supérieurs. Il est relativement difficile de prévoir chez quels patients cette réaction toxique risque de se produire (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les symptômes de toxicité pulmonaire apparaissent parfois subitement au début du traitement ou après un certain temps et, le cas échéant, rappellent ceux des infections virales ou bactériennes, ou de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive. 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 ce traitement, mais un certain nombre de décès sont survenus. Par conséquent, on recommande d'effectuer une radiographie pulmonaire initiale ainsi que des épreuves de la fonction pulmonaire avant de commencer l'administration de chlorhydrate d'amiodarone, puis périodiquement par la suite. Une anamnèse, un examen physique et des radiographies pulmonaires doivent être effectués tous les 3 à 6 mois.

Comme en témoignent la pneumopathie par hypersensibilité (y compris la pneumonie à éosinophiles) ou la pneumopathie interstitielle ou alvéolaire — qui, chez les patients atteints d'arythmies ventriculaires recevant des doses d'environ 400 mg/jour touchent jusqu'à 10 % – 17 % des sujets —, la toxicité pulmonaire du chlorhydrate d'amiodarone semble résulter d'effets toxiques indirects ou directs. Cette toxicité pulmonaire est mortelle dans près de 10 % des cas.

D'après de récents comptes rendus, l'administration d'une dose de charge et de doses d'entretien plus faibles diminue la fréquence des cas de toxicité pulmonaire due à l'amiodarone.

La *pneumopathie par hypersensibilité* se manifeste habituellement au début du traitement, et un nouveau traitement par l'amiodarone entraîne plus rapidement une récurrence plus grave. Le lavage bronchoalvéolaire est l'intervention de choix pour confirmer ce diagnostic, qui repose sur l'observation d'une lymphocytose à CD8+ (augmentation des lymphocytes T supprimeurs/cytotoxiques). En pareil cas, l'administration d'amiodarone doit être interrompue, et le patient doit recevoir une corticothérapie.

La *pneumopathie interstitielle ou alvéolaire* peut résulter de la libération de radicaux libres dérivés de l'oxygène et/ou d'une phospholipidose. À la biopsie pulmonaire, elle est caractérisée par la mise en évidence d'une atteinte alvéolaire diffuse, d'une pneumopathie interstitielle ou encore d'une fibrose. La phospholipidose (cellules spumeuses, macrophages spumeux), due à l'inhibition de la phospholipase, est présente dans la plupart des cas de toxicité pulmonaire induite par le chlorhydrate d'amiodarone, mais elle est aussi présente chez environ la moitié des patients traités par cet agent. Ces cellules doivent donc servir de marqueurs du traitement et non pas de signes de toxicité. Le diagnostic de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire induite 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 un autre traitement antiarythmique acceptable peut être administré. Quand ces mesures sont prises, on note habituellement une atténuation des symptômes en moins d'une semaine, l'amélioration clinique étant maximale au cours des 2 ou 3 premières semaines. D'habitude, les anomalies radiographiques régressent en 2 à 4 mois. Selon certains experts, l'administration de stéroïdes peut s'avérer utile. 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 reprise du traitement avec une dose plus faible n'a pas causé de récurrence.

Chez un patient recevant TEVA-AMIODARONE, tout nouveau symptôme respiratoire doit évoquer la possibilité d'une toxicité pulmonaire et faire reprendre l'anamnèse, 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. Si on soupçonne une toxicité pulmonaire iatrogène, il faut toutefois procéder avec prudence à l'abandon du traitement par TEVA-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 l'administration de TEVA-AMIODARONE, il convient donc de faire tout son possible pour exclure les autres causes d'atteinte respiratoire possibles (p. ex. insuffisance cardiaque congestive avec une sonde de Swan-Ganz au besoin, infection respiratoire, embolie pulmonaire, cancer, etc.). De plus, un lavage bronchoalvéolaire et/ou une biopsie pulmonaire transbronchique ou à thorax ouvert peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic, surtout quand aucune autre forme de thérapie acceptable n'est possible.

Quand un diagnostic de pneumopathie par hypersensibilité induite par l'amiodarone est posé, il faut interrompre l'administration de TEVA-AMIODARONE et prescrire une corticothérapie. En cas de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire, on doit mettre en route une corticothérapie et, de préférence, cesser l'administration de TEVA-AMIODARONE ou, du moins, en diminuer la posologie. Il arrive que cette dernière régresse après une diminution de la posologie de TEVA-AMIODARONE et l'administration de stéroïdes. Dans certains cas, la reprise du traitement par le chlorhydrate d'amiodarone avec une dose réduite n'a pas occasionné de récurrence, mais dans d'autres cas (peut-être en raison d'une atteinte alvéolaire grave), les lésions pulmonaires étaient irréversibles.

Lors des études cliniques, seule une patiente sur plus de 1000 sujets traités par l'amiodarone IV a contracté une fibrose pulmonaire. Cet état a été diagnostiqué 3 mois après le traitement par l'amiodarone IV, période durant laquelle la patiente avait reçu l'amiodarone *orale*. Il faut cesser le traitement par l'amiodarone IV chez tout patient présentant un diagnostic de fibrose pulmonaire.

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

Fonction sexuelle / Reproduction

Troubles de l'appareil génito-urinaire

Le chlorhydrate d'amiodarone *oral* a provoqué une épididymite chez certains patients. Rare et bénin, ce type d'épididymite est spontanément résolutif et ne requiert aucun traitement. Le médecin doit cependant être conscient de sa possible survenue, afin d'éviter au patient des examens urologiques effractifs et une antibiothérapie inutiles.

Peau

Troubles dermatologiques / Photosensibilité

Le chlorhydrate d'amiodarone *oral* entraîne une photosensibilité chez environ 10 % des patients. L'emploi d'un écran solaire ou le port de vêtements protecteurs sont des mesures utiles, le cas

échéant. Une coloration bleu grisâtre de la peau exposée a été signalée au cours du traitement à long terme. La pigmentation revient à la normale à l'arrêt du traitement, mais ce processus s'échelonne sur plusieurs années. Ce phénomène, auquel sont davantage exposées les personnes au teint clair et celles qui s'exposent longtemps au soleil, peut être associé à la dose cumulative et à la durée du traitement.

Réactions bulleuses graves

Amiodarone intraveineuse et orale

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

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes

L'amiodarone s'est avérée avoir des effets toxiques sur l'embryon de certaines espèces animales. Dans trois comptes rendus d'observations différents chez la femme, il a été démontré que la substance mère et son métabolite, la DEA, traversent tous deux 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 de goitre/d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie congénitales ont été signalés dans un petit nombre de publications. En conséquence, le chlorhydrate d'amiodarone ne doit être administré durant la grossesse que si les avantages éventuels pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

Non seulement l'amiodarone a-t-elle causé de rares cas d'hypothyroïdie/hyperthyroïdie et de goitre congénitales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie congénitales**), mais elle a également entraîné toute une gamme d'effets secondaires chez l'animal.

Dans une étude sur la reproduction, l'administration de 5, 10 ou 25 mg/kg/j d'amiodarone par voie intraveineuse (environ 0,1, 0,3 et 0,7 fois la dose maximale recommandée chez l'homme proportionnellement à la surface corporelle) à des lapines a entraîné le décès de mères dans tous les groupes, y compris dans le groupe témoin. Des manifestations embryotoxiques (diminution du nombre de petits nés à terme et augmentation du nombre de résorptions avec diminution concomitante du poids des petits) se sont produites aux doses de 10 mg/kg ou plus. Aucun signe d'embryotoxicité n'a été observé à la dose de 5 mg/kg et aucun signe de tératogénicité n'a été noté quelle que fût la dose.

Dans une étude de tératologie au cours de laquelle des rates ont reçu de l'amiodarone à raison de 25, 50 ou 100 mg/kg/j par perfusion i.v. continue (soit environ 0,4, 0,7 et 1,4 fois la dose maximale recommandée chez l'homme proportionnellement à la surface corporelle), une toxicité chez la mère (manifestée par une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture) et embryotoxicité (manifestée par une augmentation du nombre de résorptions, une diminution de la taille de la portée, du poids des petits et une ossification tardive du sternum et des métacarpiens) ont été observées à la dose de 100 mg/kg. L'amiodarone IV ne doit donc être utilisée durant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère surpassent les risques pour le fœtus.

Travail et accouchement

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

Femmes qui allaitent

Le chlorhydrate d'amiodarone et son métabolite, la DEA, sont excrétés dans le lait humain, ce qui suggère que l'allaitement au sein pourrait exposer le nourrisson au risque d'ingérer une dose importante de ce médicament. La progéniture de rates allaitant auxquelles on avait administré de l'amiodarone a démontré une viabilité réduite et une diminution du gain pondéral corporel. Le risque d'ingestion d'amiodarone par le nourrisson doit être évalué par rapport à l'avantage éventuel de la suppression des arythmies chez la mère. Il y a lieu de conseiller à la mère de cesser l'allaitement.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'amiodarone n'ayant pas été établies chez les enfants, son emploi n'est pas recommandé chez ces patients.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur les comprimés de chlorhydrate d'amiodarone comprenaient trop peu de personnes de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible d'évaluer si cette clientèle répond autrement que les plus jeunes. Selon d'autres comptes rendus cliniques, la réponse au traitement est la même chez les personnes âgées et les jeunes patients. En règle générale, la dose employée chez les personnes âgées doit être choisie judicieusement — on commence habituellement par la borne inférieure de la fourchette posologique —, en tenant compte de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque chez cette clientèle, ainsi que du nombre accru de maladies et de traitements concomitants.

Surveillance et épreuves de laboratoire

TEVA-AMIODARONE 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.

De plus, les facteurs suivants doivent être envisagés et surveillés chez les patients sous amiodarone :

Amiodarone orale

Perturbation électrolytiques

Étant donné que 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'amorcer un traitement par les comprimés TEVA-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone), car ces troubles peuvent accroître l'allongement de l'intervalle QTc et le risque de torsades de pointes. L'équilibre électrolytique et acido-basique doit faire l'objet d'une attention particulière chez les patients souffrant de diarrhée grave ou prolongée, de même que chez les patients prenant des diurétiques en concomitance. Il faut en outre faire preuve

de prudence lors de l'administration concomitante de TEVA-AMIODARONE et de médicaments susceptibles d'entraîner une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

Fonction thyroïdienne

On recommande de vérifier la fonction thyroïdienne avant le traitement, puis de la surveiller périodiquement par la suite, en particulier si le patient est âgé ou s'il a des antécédents de nodules thyroïdiens, de goitre ou de dysfonctionnement thyroïdien quelconque. Étant donné que l'amiodarone et ses métabolites sont éliminés lentement, il peut s'écouler plusieurs semaines, voire plusieurs mois avant que les taux d'iode plasmatique ne redescendent, que la fonction thyroïdienne se rétablisse et que les résultats de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne retournent à la normale après l'interruption du traitement par TEVA-AMIODARONE.

Hausse des enzymes hépatiques

Chez les patients qui souffrent d'arythmies menaçant le pronostic vital, le risque éventuel de lésions hépatiques doit être soupesé par rapport aux bienfaits thérapeutiques potentiels du chlorhydrate d'amiodarone. Toutefois, les patients traités par TEVA-AMIODARONE *oral* doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, afin de déceler tout signe éventuel de lésion hépatique évolutive.

Prolongation de l'intervalle QTc

La prolongation de l'intervalle QTc doit faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par l'amiodarone.

Chirurgie

On recommande de surveiller de près la FiO₂ ainsi que les paramètres de l'oxygénation des tissus (p. ex. SaO₂, PaO₂) chez les patients sous TEVA-AMIODARONE.

Personnes âgées

Il peut être prudent d'exercer une surveillance étroite des patients durant l'administration d'un traitement au long cours par l'amiodarone *orale* chez les personnes âgées.

Dysfonctionnement ventriculaire

Il peut être prudent, durant l'administration d'un traitement au long cours par l'amiodarone *orale*, d'exercer une surveillance étroite des patients souffrant de dysfonctionnement ventriculaire gauche grave.

Surveillance de l'efficacité

Outre qu'il soit difficile de prévoir si un agent antiarythmique quelconque sera efficace pour prévenir, à long terme, la tachycardie et la fibrillation ventriculaires récidivantes, il s'agit-là d'une question controversée. En effet, certains chercheurs hautement 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 l'heure actuelle, plusieurs points concernant la meilleure façon d'évaluer l'efficacité ne font pas l'unanimité, mais il existe un consensus raisonnable sur certains aspects :

1. Si un patient ayant des antécédents d'arrêt cardiaque ne présente pas d'arythmie instable sur le plan hémodynamique lors d'un enregistrement électrocardiographique effectué avant le traitement, l'évaluation de l'efficacité de TEVA-AMIODARONE nécessitera une certaine

technique de stimulation, soit sous forme d'exercice physique soit sous forme de stimulation électrique programmée.

2. Quant à savoir s'il faut également employer la stimulation chez les patients qui présentent spontanément une arythmie potentiellement mortelle, cette question n'est pas clarifiée, mais il y a lieu d'envisager la stimulation électrique programmée ou une autre forme de stimulation chez ce type de patients. Chez la fraction de patients chez qui l'administration de chlorhydrate d'amiodarone inhibe l'induction des arythmies par la stimulation électrique programmée (fraction qui, en raison peut-être de critères de stimulation différents, varie largement dans les diverses séries, allant de moins de 10 % à environ 40 %), 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 les arythmies demeurent inductibles. En effet, si d'aucuns ont cru que l'absence d'inhibition par l'amiodarone ne laisse pas nécessairement présager un mauvais pronostic, plusieurs observateurs ont toutefois fait état d'un taux de récurrence plus élevé chez ces patients. Plusieurs critères ont été proposés afin d'identifier les patients chez lesquels les arythmies demeurent inductibles, mais qui devraient quand même bien se porter sous chlorhydrate d'amiodarone. Ces critères comprennent une induction plus difficile à réaliser (nécessité d'un plus grand nombre de stimuli ou de stimuli plus rapides), facteur, a-t-on signalé, prédictif d'un plus faible taux de récurrence, et la capacité de tolérer la tachycardie ventriculaire déclenchée sans présenter de symptômes graves, observation que l'on a signalée comme étant en corrélation avec une meilleure survie, mais non avec des taux de récurrence plus faibles. Bien que ces critères restent à confirmer et que d'autres études, en général, devront être faites, une induction plus facile ou une moins bonne tolérance envers l'arythmie induite devraient inciter à réviser le traitement.

Plusieurs prédicteurs de succès qui ne reposent pas sur la stimulation électrique programmée ont été proposés, dont l'élimination complète de toutes les tachycardies ventriculaires non soutenues lors de la surveillance ambulatoire et un taux très faibles d'extrasystoles ventriculaires (moins d'une pour 1000 battements normaux).

Bien que ces questions ne soient pas encore résolues pour ce qui est du chlorhydrate d'amiodarone, le médecin qui prescrit TEVA-AMIODARONE devrait, comme dans le cas de tout autre agent, connaître intimement les techniques d'évaluation utilisées dans le traitement des arythmies menaçant le pronostic vital, et avoir accès à toutes, directement ou en adressant le patient à un autre médecin.

Il est difficile de se prononcer sur les taux d'efficacité du chlorhydrate d'amiodarone, car ceux-ci dépendent de l'arythmie particulière traitée, des critères de succès utilisés, de la cardiopathie sous-jacente, du nombre de médicaments essayés avant l'emploi du chlorhydrate d'amiodarone, de la durée du suivi, de la dose de chlorhydrate d'amiodarone, de l'administration d'antiarythmiques additionnels et de nombreux autres facteurs. Comme le chlorhydrate d'amiodarone a surtout été étudié chez des patients souffrant d'arythmies ventriculaires réfractaires potentiellement mortelles — situation dans laquelle le traitement doit être choisi en fonction de la réponse du patient et non de manière arbitraire —, il n'a pas été possible d'effectuer des études à répartition aléatoire afin de comparer cet agent avec d'autres ou avec un placebo. Les comptes rendus du traitement de séries de patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque et ayant été suivis pendant un an ou plus en moyenne font état de taux de mortalité (en raison d'arythmie) très variables, allant de moins de 5 % à plus de

30 %. Dans la plupart de ces séries, les taux variaient entre 10 % et 15 %. Très variables étaient également les taux globaux de récurrence (arythmies mortelles ou non) (et, comme il en est fait mention ci-dessus, dépendaient de la réponse à la stimulation électrique programmée et à d'autres mesures), dépendant en outre de l'inclusion ou non des patients ne semblant pas répondre initialement. Si l'on tient compte uniquement des patients qui semblaient répondre suffisamment bien pour qu'on leur prescrive un traitement au long cours, les taux de récurrence variaient entre 20 % et 40 % dans la plupart des séries ayant fait l'objet d'un suivi d'une durée moyenne d'un an ou plus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

TEVA-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone) *oral*

Étant donné que l'amiodarone se distribue abondamment dans les tissus de l'organisme et que son élimination requiert un délai considérable après l'arrêt d'un traitement au long cours, la relation entre les réactions indésirables, la dose et la durée du traitement n'a pas été complètement élucidée. Dans le cas de certaines réactions indésirables, comme la formation de microdépôts cornéens, le lien entre la dose et la durée du traitement a été établi et l'on s'est rendu compte que ces dépôts disparaissent lorsque l'on réduit la dose ou qu'on met fin au traitement. Toutefois, dans le cas d'autres réactions indésirables, comme l'alvéolite fibrosante ou la neuropathie périphérique, la relation entre la dose et l'effet n'a pas été établie, et on ignore si le processus est réversible. Certains effets sur le tractus gastro-intestinal (p. ex. nausées, vomissements, constipation, arrière-goût) et sur le SNC (p. ex. fatigue, céphalées, vertiges, cauchemars, insomnie) sont fréquents au début du traitement à fortes doses, mais il arrive qu'ils disparaissent avec une réduction de la posologie. La relation entre les effets indésirables et la durée du traitement et la posologie fait encore l'objet d'études.

Menaçant le pronostic vital, les effets secondaires les plus graves associés à l'emploi de TEVA-AMIODARONE sont la fibrose pulmonaire, l'aggravation des arythmies et l'hépatite cirrhotique. Affectant environ 75 % des patients prenant 400 mg de chlorhydrate d'amiodarone ou plus par jour, les réactions médicamenteuses indésirables associées à cet agent seraient, à en juger d'après les données publiées reflétant l'expérience nord-américaine du traitement de longue durée par le chlorhydrate d'amiodarone *oral*, très fréquentes, et auraient entraîné l'arrêt du traitement chez 7 % à 18 % des patients. Parmi les réactions indésirables ayant nécessité le plus souvent l'arrêt du traitement, on retrouve les manifestations suivantes : infiltrats ou fibrose pulmonaires, tachycardie ventriculaire paroxystique, insuffisance cardiaque et augmentation du taux d'enzymes hépatiques. D'autres symptômes ont également nécessité une interruption du traitement, mais moins souvent. Ces symptômes comprennent les manifestations suivantes : troubles visuels, dermatite solaire, bleuissement de la peau, hyperthyroïdie et hypothyroïdie.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent

sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Veillez vous reporter aux tableaux 1 (chlorhydrate d'amiodarone oral) et 2 (amiodarone intraveineuse) ci-dessous.

Effets indésirables observés fréquemment

Amiodarone intraveineuse

In a total of 1836 patients in controlled and uncontrolled clinical trials, 14% of patients received I.V. amiodarone for up to 1 week, 5% received it for up to 2 weeks, 2% received it for up to 3 weeks, and 1% received it for more than 3 weeks, without an increased incidence of serious adverse events. The mean duration of therapy in these studies was 5.6 days.

Lors d'études cliniques contrôlées et non contrôlées menées chez un total de 1 836 sujets, 14 % d'entre eux ont reçu de l'amiodarone IV 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 eu augmentation de la fréquence de réactions indésirables graves. La durée moyenne du traitement était de 5,6 jours.

Overall, treatment was discontinued in 9% of the patients because of adverse events. The most common serious adverse events leading to discontinuation of I.V. amiodarone therapy were ventricular tachycardia (2%), hypotension (2%), cardiac arrest (asystole/cardiac arrest/electromechanical dissociation) (1%), and cardiogenic shock (1%).

Dans l'ensemble, 9 % des patients ont interrompu le traitement en raison de réactions indésirables, les plus courantes et les plus graves étant la tachycardie ventriculaire (2 %), l'hypotension (2 %), l'arrêt cardiaque (asystolie / arrêt cardiaque / dissociation électromécanique) (1 %) et le choc cardiogénique (1 %).

The following adverse events are based upon retrospective multicentre analysis of 241 patients treated at various doses of amiodarone for 2 to 1515 days (mean duration: 441.3 days).

La fréquence des réactions indésirables suivantes (tableau I) est fondée sur une analyse multicentrique rétrospective de 241 patients ayant reçu diverses doses d'amiodarone pendant 2 à 1515 jours (durée moyenne : 441,3 jours).

Table 2 lists the most common (incidence $\geq 1\%$) adverse drug reactions during I.V. amiodarone therapy that were collected from controlled and open-label clinical trials involving 1836 patients with hemodynamically unstable VT or VF.

Le tableau 2 énumère les réactions médicamenteuses indésirables les plus fréquentes (fréquence $\geq 1\%$) durant le traitement par l'amiodarone IV, fréquences ayant été enregistrées dans le cadre d'études cliniques contrôlées et ouvertes menées chez 1836 sujets présentant une TV ou une FV avec instabilité hémodynamique.

TABEAU 1 — FRÉQUENCE DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE

Système ou appareil	Fréquence (%) n = 241	Effet indésirable
Digestif	10 – 33 4 – 9 1 – 3	Nausées et vomissements Constipation, anorexie Douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, dysgueusie, xérostomie
Peau	4 – 9 1 – 3 < 1	Dermatite solaire / photosensibilité Bleuissement de la peau, éruptions cutanées Alopécie, onycholyse
Neurologie	4 – 9 1 – 3 1 – 3 1 – 3 1 – 3 < 1	Malaise / fatigue, tremblements / mouvements anormaux involontaires, trouble de la coordination, démarche anormale / ataxie, étourdissements, paresthésie Diminution de la libido / impuissance, insomnie et autres troubles du sommeil, céphalées, troubles cognitifs et troubles de la vigilance, faiblesse générale, neuropathie périphérique motrice et neuropathie sensitive Acouphène
Ophthalmologie	10 – 33 4 – 9 ≤ 2	Microdépôts cornéens Troubles visuels Neuropathie optique avec insuffisance visuelle / diminution de l'acuité visuelle*
Hépatique	4 – 9 1 – 3	Hépatomégalie, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique Troubles hépatiques non spécifiques
Respiratoire	4 – 9	Inflammation ou fibrose pulmonaires
Cardiovasculaire	1 – 3 1 – 3 < 1	Insuffisance cardiaque, arythmies cardiaques, dysfonctionnement du nœud SA Hypotension, anomalie de la conduction
Thyroïde	1 – 3 1 – 3 < 1	Hyperthyroïdie, hypothyroïdie Goitre
Autres	1 – 3 1 – 3 < 1	Bouffées vasomotrices, troubles de la coagulation Ecchymoses spontanées, épидидymite

* D'après une étude rétrospective des données recueillies à la *Mayo Clinic* de 1981 à juin 1986, jusqu'à 2 % des patients ont présenté une neuropathie optique avec trouble de la vue / diminution de l'acuité visuelle⁹.

TABLEAU 2 — SOMMAIRE DES RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES INDÉSIRABLES CHEZ DES SUJETS RECEVANT DU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE I.V. LORS D'ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES ET OUVERTES (FRÉQUENCE ≥ 1 %)

Réactions indésirables	Études contrôlées (n = 814)	Études ouvertes (n = 1 022)	Fréquence totale (n = 1 836)
Fréquence globale	412 (50,6 %)	384 (37,5 %)	796 (43,3 %)
Effet général	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 %)
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 %)
Résultats anormaux de la fonction hépatique	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 accru (AST)	14 (1,7 %)	6 (<1 %)	20 (1,0 %)
Taux de SGPT accru (ALT)	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 %)
Troubles respiratoires	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 ophtalmologiques : Des microdépôts cornéens sont visibles à l'examen avec lampe à fente chez presque tous les patients adultes ayant pris de l'amiodarone pendant plus de 6 mois. Ces dépôts peuvent provoquer des symptômes, tels que des halos visuels ou une vue brouillée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les autres anomalies associées au traitement par l'amiodarone comprennent les manifestations suivantes : photophobie, dégénérescence cornéenne, œdème papillaire, photosensibilité, gêne oculaire, xérophtalmie, scotomes, opacité cristallinienne, dégénérescence maculaire ainsi que neuropathie ou névrite optiques évoluant parfois vers la cécité permanente (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Ophtalmologie**).

Anomalies neurologiques : Ces problèmes courants, qui se produisent chez 20 % à 40 % des patients, comprennent les manifestations suivantes : ataxie, tremblements, fatigue, étourdissements,

faiblesse, troubles du sommeil, céphalées, troubles cognitifs et perturbation de la vigilance, neuropathies motrices et sensorielles périphériques, faiblesse musculaire proximale, impuissance (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie**) et syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne. Des cas de polyneuropathie démyélinisante ont été signalés spontanément.

Anomalies pulmonaires : La fréquence de pneumopathies symptomatiques s'est élevée jusqu'à 10 % – 15 % dans certaines études, et la fréquence d'anomalies asymptomatiques de la capacité de diffusion pulmonaire, à plus du double de cette dernière. La toxicité pulmonaire a entraîné le décès dans environ 10 % des cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction respiratoire**).

Anomalies cardiovasculaires : Dans la plupart des études, la fréquence d'exacerbation de l'arythmie (recrudescence de la fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire persistante, résistance accrue à la cardioversion et tachycardie ventriculaire polymorphe paroxystique (torsades de pointes)) a été de 2 % à 5 %. De plus, 2 % à 4 % des patients ont présenté une bradycardie symptomatique ou un arrêt sinusal avec suppression des foyers d'échappement. Une insuffisance cardiaque est survenue dans environ 3 % des cas. Un bloc auriculoventriculaire du deuxième degré et un bloc de branche gauche ont été observés chez moins de 1 % des patients. On a aussi signalé des cas de vascularite et d'œdème de Quincke, de même que des cas d'hypotension, associée ou non à l'interruption de la circulation extracorporelle après une chirurgie à cœur ouvert (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire**).

Anomalies gastro-intestinales : Des troubles de cette nature sont survenus chez environ 25 % des patients. Ils comprennent : nausées, vomissements, constipation, anorexie, anomalies gustatives et olfactives, salivation anormale, dyspepsie, douleur abdominale et diarrhée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif**).

Anomalies hépatiques : Une augmentation anormale des taux d'enzymes sériques associée à une insuffisance hépatique a été signalée chez environ 15 % des patients. Des cas d'hépatite cholestatique et de cirrhose ont été signalés, mais moins de 1 % des patients ont présenté une hépatite symptomatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**). La fréquence de rares lésions hépatiques graves, de résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique, d'hépatite, d'hépatite cholestatique et de cirrhose n'a pas été déterminée. Une hépatopathie manifeste peut cependant survenir, affection qui s'est avérée mortelle dans certains cas.

Anomalies dermatologiques : Ces anomalies sont survenues chez environ 15 % des patients, la photosensibilité ayant été la plus fréquente des manifestations signalées (10 % des patients). On a noté une pigmentation bleu grisâtre chez 2 % à 3 % des patients. L'alopécie a été observée chez jusqu'à 4 % des patients. D'autres phénomènes associés au traitement par l'amiodarone ont également été signalés, mais chez moins de 1 % des patients. Il s'agissait entre autres des manifestations suivantes : éruptions cutanées non spécifiques, prurit, kératodermie acquise, hyperhidrose, onycholyse, psoriasis pustuleux généralisé, vascularite et polysérite, et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (parfois mortelle) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles dermatologiques / Photosensibilité**).

Anomalies thyroïdiennes : Une hypothyroïdie associée au traitement par l'amiodarone a été signalée chez 2 % à 4 % des patients dans la plupart des études, mais dans quelques-unes d'entre

elles, la fréquence s'est élevée à 8 % – 10 % ; l'hyperthyroïdie a été observée chez 1 % à 3 % des patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Dysfonctionnement thyroïdien**).

Réactions indésirables observées durant la période de pharmacovigilance

L'AMIODARONE POUR INJECTION n'est plus commercialisée.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées, dans des rapports de pharmacovigilance, chez des patients recevant de l'amiodarone : hypotension (parfois mortelle), arrêt sinusal, réaction anaphylactique ou anaphylactoïde (y compris état de choc), angio-œdème, pneumonie à éosinophiles, hépatite, hépatite cholestatique, cirrhose, pancréatite, pancréatite aiguë, sécheresse buccale, constipation, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, bronchospasme, troubles respiratoires pouvant être mortels (y compris détresse, insuffisance et arrêt respiratoires ainsi que syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]), pneumopathie organisée [anciennement bronchiolite oblitérante avec pneumonie en voie d'organisation] (pouvant être mortelle), fièvre, dyspnée, toux, hémoptysie, respiration sifflante, hypoxie, infiltrat ou masse pulmonaire, hémorragie alvéolaire pulmonaire, épanchement pleural, pleurésie, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, symptômes parkinsoniens tels l'akinésie et la bradykinésie (parfois réversibles après l'arrêt du traitement), syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD), nodules et cancer de la thyroïde, eczéma, urticaire, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, réactions cutanées graves et parfois mortelles, dont la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite bulleuse et la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, cancer de la peau, vascularite, prurit, anémie hémolytique, anémie aplastique, pancytopénie, neutropénie, thrombocytopénie, agranulocytose, granulome touchant notamment la moelle osseuse, myopathie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse, polyneuropathie démyélinisante, hallucination, état confusionnel, désorientation, délire, épидидymite, perte d'appétit, parosmie, baisse de la libido et impuissance.

On a signalé que les femmes traitées par l'amiodarone sont davantage exposées au risque de torsades de pointes.

Des comptes rendus de pharmacovigilance font également état des réactions suivantes au point d'injection chez des patients ayant reçu de l'amiodarone aux posologies recommandées : douleur, érythème, œdème, modification de la pigmentation, thrombose veineuse, phlébite, thrombophlébite, cellulite, nécrose et escarre cutanée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

TABLEAU 3 — SOMMAIRE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC L'AMIODARONE – Médicaments dont les effets peuvent être intensifiés par l'amiodarone

Médicament administré en concomitance	Interaction
Warfarine	Prolongation du temps de Quick.
Digoxine	L'amiodarone <i>orale</i> augmente les concentrations sériques de digoxine de 70 % après 24 heures. Peut atteindre des niveaux toxiques entraînant une toxicité clinique.
Digitaline	Avec l'emploi de l'amiodarone <i>orale</i> , le traitement par la digitaline doit, soit être réévalué et la dose réduite de moitié, soit être abandonné. Si le traitement par la digitaline se poursuit, on devra exercer une surveillance étroite du patient et de ses taux sériques pour déceler tout signe clinique de toxicité. Ces recommandations doivent également être suivies lors de l'administration de digitoxine.
Dabigatran	Compte tenu du risque d'hémorragie, il faut faire preuve de prudence si l'on administre de l'amiodarone en concomitance avec du dabigatran. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie du dabigatran, conformément aux indications fournies dans sa monographie.
Quinidine	Augmente les concentrations sériques de quinidine de 33 % après 48heures. On doit donc réduire la dose de quinidine d'un tiers lorsqu'elle est administrée avec l'amiodarone.
Procaïnamide	Augmente les concentrations plasmatiques de procaïnamide et de N-acétylprocaïnamide de 55 % et de 33 %, respectivement, si administrée sur une période de moins de 7 jours. On doit réduire la dose de procaïnamide d'un tiers lorsqu'il est administrée avec l'amiodarone.
Flécaïnide	On a signalé une augmentation des taux plasmatiques de flécaïnide en présence d'amiodarone <i>orale</i> ; on doit donc ajuster la posologie du flécaïnide lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance.
Lidocaïne	Voie orale : Une bradycardie sinusale a été observée chez un patient ayant reçu du chlorhydrate d'amiodarone auquel on avait administré de la lidocaïne en anesthésie locale. Voie IV : Des convulsions associées à l'augmentation des concentrations de lidocaïne ont été observées chez un patient.
Phénytoïne	Augmente la concentration sérique de phénytoïne.
Disopyramide	Augmente la prolongation de l'intervalle QT, ce qui pourrait provoquer des arythmies.
Fentanyl	Peut provoquer de l'hypotension, une bradycardie, une baisse du débit

Médicament administré en concomitance	Interaction
	cardiaque.
Cyclosporine	En concomitance avec l'amiodarone orale , il se produit une élévation persistante des concentrations plasmatiques de cyclosporine, entraînant une créatininémie élevée, malgré la réduction de la dose de cyclosporine.
Fluoroquinolones, macrolides, antifongiques azolés	Entraînent une prolongation de l'intervalle QTc. Des cas de prolongation de l'intervalle QTc, avec ou sans torsades de pointes, ont été signalés chez des patients ayant reçu une fluoroquinolone, un macrolide ou un antifongique azolé en concomitance avec de l'amiodarone.

TABLEAU 4 — SOMMAIRE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC L'AMIODARONE – Médicaments pouvant perturber les effets de l'amiodarone

Médicament administré en concomitance	Interaction
Cholestyramine	Augmente la circulation entéro-hépatique de l'amiodarone et peut réduire les taux sériques et la $t_{1/2}$.
Cimétidine	Augmente les taux sériques d'amiodarone.
Phénytoïne	Abaisse les taux sériques d'amiodarone.

Anesthésiques volatils

On recommande une surveillance périopératoire attentive des patients sous amiodarone qui doivent subir une anesthésie générale, car ceux-ci peuvent être plus sensibles aux effets dépressifs des anesthésiques halogénés volatils sur le myocarde ou la conduction.

Bêtabloquants

L'amiodarone doit être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent des bêtabloquants (p. ex. le propranolol, un inhibiteur du CYP3A4), en raison du risque de potentialisation de la bradycardie, d'arrêt sinusal ou de bloc AV. Au besoin, on peut continuer d'utiliser l'amiodarone après installation d'un stimulateur cardiaque chez les patients qui souffrent de bradycardie ou d'arrêt sinusal prononcés.

Bloqueurs des canaux calciques

L'amiodarone doit être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent des antagonistes du calcium (p. ex. le vérapamil, un substrat du CYP3A4, ou le diltiazem, un inhibiteur), en raison du risque de potentialisation de la bradycardie, d'arrêt sinusal ou de bloc AV. Au besoin, on peut continuer d'utiliser l'amiodarone après installation d'un stimulateur cardiaque chez les patients qui souffrent de bradycardie ou d'arrêt sinusal prononcés.

Anticoagulants

On observe presque toujours une potentialisation de la réponse aux anticoagulants de type coumarinique (substrats du CYP2C9 et du CYP3A4) chez les patients qui reçoivent de l'amiodarone, ce qui peut se traduire par des hémorragies sérieuses ou mortelles. Étant donné que l'administration concomitante de warfarine et d'amiodarone augmente le temps de Quick de 100 % après 3 ou 4 jours, la dose de warfarine doit être réduite d'un tiers à une demie, et le temps de Quick doit être surveillé de près.

Le clopidogrel, un promédicament thiéno-pyridinique inactif, est biotransformé par le CYP3A4 hépatique en un métabolite actif. Une interaction potentielle a été signalée entre le clopidogrel et l'amiodarone, interaction en vertu de laquelle l'inhibition de l'agrégation plaquettaire pourrait être inefficace.

Antidépresseurs

Le trazodone, un antidépresseur, est métabolisée principalement par le CYP3A4. Une prolongation de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été signalées à la suite de l'administration concomitante de trazodone et d'amiodarone.

Médicaments affectant la conduction cardiaque

Des interactions hémodynamiques et électrophysiologiques ont été observées à la suite de l'administration concomitante d'amiodarone et de propranolol, diltiazem et vérapamil.

Médicaments entraînant une prolongation de l'intervalle QT

L'administration concomitante d'amiodarone et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit reposer sur une évaluation approfondie des risques et des avantages potentiels pour chaque patient individuel, car une telle association peut accroître le risque de torsades de pointes. On doit en outre surveiller les patients qui reçoivent ce traitement combiné, afin de déceler tout allongement de l'intervalle QT.

Antiarythmiques

En règle générale, on ne doit utiliser l'amiodarone en concomitance avec d'autres antiarythmiques que chez les patients qui présentent des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles et qui ne répondent pas complètement à l'administration d'un agent unique ou à l'amiodarone. Au cours de la substitution de traitement, la dose de l'agent employé antérieurement doit être réduite de 30 % à 50 % plusieurs jours après le début du traitement par le chlorhydrate d'amiodarone, c'est-à-dire au moment où l'on devrait commencer à constater une suppression des arythmies.

Une fois les effets de l'amiodarone bien établis, on évaluera s'il est nécessaire de poursuivre l'administration de l'autre agent antiarythmique. À ce stade toutefois, on tentera généralement de l'interrompre, mais si on la poursuit, on veillera à surveiller de près les effets indésirables potentiels, en particulier les troubles de la conduction et l'exacerbation des tachyarythmies, toujours possibles pendant le traitement concomitant par l'amiodarone. Chez ceux qui prennent déjà de l'amiodarone, la dose initiale de l'antiarythmique d'appoint doit être environ deux fois plus petite que la dose recommandée habituellement.

Interactions médicamenteuses par l'intermédiaire du système P₄₅₀

L'amiodarone est métabolisée en deséthylamiodarone par le cytochrome P₄₅₀ (en particulier par l'isoenzyme CYP3A4 du système de cytochromes P₄₅₀) et par le CYP2C8. Le CYP3A4 se retrouve dans le foie et les intestins (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique).

L'amiodarone est à la fois substrat et inhibiteur du CYP3A4 et elle est un substrat de la glycoprotéine P. Par conséquent, cet agent peut interagir avec d'autres médicaments ou substances intéressés par le CYP3A4, substrats, inhibiteurs ou inducteurs, ainsi qu'avec des substrats de la glycoprotéine P. Certes, seulement quelques interactions médicamenteuses *in vivo* ont été signalées principalement avec la préparation orale, mais le risque d'autres interactions potentielles ne doit pas être négligé. Cette mise en garde est particulièrement importante dans le cas des médicaments très toxiques, comme les autres antiarythmiques. S'il faut utiliser de tels agents, la dose à administrer doit être réévaluée et, si cela s'avère approprié, les concentrations plasmatiques doivent être mesurées. Comme la demi-vie de l'amiodarone est longue et variable, des interactions médicamenteuses peuvent se produire non seulement avec les médicaments administrés en concomitance, mais également avec des agents administrés après l'arrêt du traitement par l'amiodarone.

Exemples de médicaments dont les concentrations sériques sont susceptibles d'augmenter en présence d'amiodarone

L'amiodarone *orale* inhibe la glycoprotéine P et certaines enzymes du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6). Cette inhibition peut entraîner une hausse inattendue des concentrations plasmatiques d'autres médicaments qui sont métabolisés par les mêmes isoenzymes ou qui sont des substrats de la glycoprotéine P et, par conséquent donner lieu à des effets toxiques. Comme l'amiodarone possède une longue demi-vie, ces interactions peuvent encore être observées plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Quelques-unes de ces interactions ont été signalées, par exemple avec les agents ci-dessous.

Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase qui sont des substrats du CYP3A4 (simvastatine et atorvastatine comprises) et d'amiodarone a été associée à des cas de myopathie/rhabdomyolyse.

Immunodépresseurs

L'administration d'amiodarone en concomitance avec de la cyclosporine (un substrat du CYP3A4) a entraîné, a-t-on signalé, une augmentation persistante des concentrations plasmatiques de cyclosporine, donnant lieu à une hausse de la créatinine même après réduction de la dose de cyclosporine. On ne doit utiliser l'amiodarone en concomitance avec d'autres antiarythmiques que chez les patients qui présentent des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles et qui ne répondent pas complètement à l'administration d'un agent unique ou à l'amiodarone. Au cours de la substitution de traitement, la dose de l'agent employé antérieurement doit être réduite de 30 % à 50 % plusieurs jours après le début du traitement par le chlorhydrate d'amiodarone, c'est-à-dire au moment où l'on devrait commencer à constater une suppression des arythmies. Une fois les effets de l'amiodarone bien établis, on évaluera s'il est nécessaire de poursuivre l'administration de l'autre agent antiarythmique. À ce stade toutefois, on tentera généralement de l'interrompre, mais si on la poursuit, on veillera à surveiller de près les effets indésirables potentiels, en particulier les troubles de la conduction et l'exacerbation des tachyarythmies, toujours possibles pendant le traitement concomitant par l'amiodarone. Chez ceux qui prennent déjà de l'amiodarone, la dose initiale de l'antiarythmique d'appoint doit être environ deux fois plus petite que la dose recommandée habituellement.

Antihypertenseurs

En raison du risque de potentialisation de la bradycardie, d'arrêt sinusal et de bloc AV, l'amiodarone doit être utilisée avec prudence chez les patients sous β -bloquants (p. ex. propranolol, un inhibiteur du CYP3A4) ou antagonistes du calcium (comme le vérapamil, un substrat du CYP3A4, ou le diltiazem, un inhibiteur du CYP3A4). 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 grave.

Anticoagulants

On observe presque toujours une potentialisation de la réponse aux anticoagulants de type coumarinique (substrats du CYP2C9 et du CYP3A4) chez les patients qui reçoivent de l'amiodarone, ce qui peut se traduire par des hémorragies sérieuses ou mortelles. Étant donné que l'administration concomitante de warfarine et d'amiodarone augmente le temps de Quick de 100 % après 3 ou 4 jours, la dose de warfarine doit être réduite d'un tiers à une demie, et le temps de Quick doit être surveillé de près.

L'amiodarone étant un substrat du CYP3A4 et du CYP2C8, les médicaments et substances qui inhibent ces isoenzymes peuvent diminuer le métabolisme de l'amiodarone et en augmenter les concentrations sériques, d'où la possibilité d'effets toxiques. Quelques-unes de ces interactions ont été signalées, par exemple avec les agents ci-dessous.

Inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase inhibent le CYP3A4 à divers degrés. L'inhibition causée par l'indinavir par exemple, fait augmenter les concentrations sériques d'amiodarone. Il faut donc songer à surveiller les signes d'intoxication par l'amiodarone et à mesurer périodiquement les concentrations sériques de cet agent lors d'un traitement concomitant par un inhibiteur de la protéase.

Antagonistes des récepteurs H₁ de l'histamine

La loratadine, un antihistaminique non sédatif, est métabolisée principalement par le CYP3A4. Une prolongation de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été signalées par suite de l'administration concomitante 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 du CYP2D6 et du CYP3A4. L'amiodarone, quant à elle, inhibe le CYP2D6.

Substrats de la glycoprotéine P : L'amiodarone étant un inhibiteur de la glycoprotéine P, l'administration concomitante de cet agent avec des substrats de cette macromolécule risque d'entraîner une augmentation de l'exposition à ces substrats.

Certains médicaments, certaines substances accélèrent le métabolisme de l'amiodarone en stimulant la synthèse du CYP3A4 (induction enzymatique). Pareille interaction peut entraîner une diminution

des concentrations sériques d'amiodarone et donc, de l'efficacité de cet agent. Quelques-unes de ces interactions ont été signalées, par exemple avec les agents ci-dessous.

Antibiotiques

La rifampine est un puissant inducteur du CYP3A4. L'administration concomitante de rifampine et d'amiodarone *orale* entraîne une diminution des concentrations sériques d'amiodarone et de deséthylamiodarone.

Outre les interactions mentionnées ci-dessus, l'administration chronique (> 2 semaines) de chlorhydrate d'amiodarone *oral* entrave le métabolisme de la phénytoïne, du dextrométhorphan et du méthotrexate.

Agents susceptibles d'induire une hypokaliémie

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

Interactions médicament-aliments

Jus de pamplemousse

Inhibiteur du CYP3A4, le jus de pamplemousse entrave le métabolisme de l'amiodarone *orale* dans la muqueuse intestinale, ce qui se traduit par une importante augmentation des taux plasmatiques (augmentation de 84 % de la C_{max} et de 50 % de l'ASC). Par conséquent, les personnes qui prennent de l'amiodarone par voie *orale* ne doivent pas boire de jus de pamplemousse, mise en garde dont il faudra se rappeler au moment de passer d'un traitement intraveineux à un traitement oral.

Interactions médicament-herbes médicinales

Millepertuis

Le millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4. Or comme l'amiodarone est un substrat du CYP3A4, il se peut que les patients sous amiodarone voient leurs concentrations sériques d'amiodarone diminuer s'ils emploient ce produit.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

TEVA-AMIODARONE (chlorhydrate d'amiodarone) oral

Considérations générales

EN RAISON DES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES UNIQUES DE CE MÉDICAMENT, DE LA COMPLEXITÉ DE SON SCHEMA POSOLOGIQUE ET DE LA GRAVITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES EN CAS DE SURVEILLANCE INAPPROPRIÉE DU PATIENT, ON DOIT COMMENCER LE TRAITEMENT PAR LE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE EN MILIEU HOSPITALIER ET LE POURSUIVRE DANS UN MILIEU QUI PERMETTE D'EXERCER UNE SURVEILLANCE CARDIAQUE JUSQU'À CE QUE L'ARYTHMIE SOIT MAÎTRISÉE CONVENABLEMENT. LES PATIENTS TRAITÉS PAR TEVA-AMIODARONE DOIVENT ÊTRE SUIVIS PAR UN CARDIOLOGUE OU PAR UN

MÉDECIN AYANT UNE EXPÉRIENCE ÉQUIVALENTE EN CARDIOLOGIE, QUI DOIT EN OUTRE ÊTRE FAMILIER AVEC LE TRAITEMENT DES ARYTHMIES MENAÇANT LE PRONOSTIC VITAL, DOIT CONNAÎTRE À FOND LES RISQUES ET LES AVANTAGES DU TRAITEMENT PAR LE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE ET DOIT AVOIR ACCÈS AUX INSTRUMENTS DE LABORATOIRE PERMETTANT LA SURVEILLANCE ADÉQUATE DE L'EFFICACITÉ ET DES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT. LA POSOLOGIE DOIT ÊTRE PERSONNALISÉE ET ÉTABLIE EN FONCTION DE TOUT TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE CONCOMITANT.

Le schéma posologique du chlorhydrate d'amiodarone demeure quelque peu controversé, probablement, en partie, en raison de la faible absorption du produit, de sa demi-vie d'élimination particulièrement longue et de son volume de distribution considérable. D'importantes réserves tissulaires doivent être constituées avant que les effets du chlorhydrate d'amiodarone *oral* ne se manifestent sur le cœur. La grande variabilité interindividuelle, de même que les différences quant à la posologie et aux méthodes d'évaluation, ont rendu difficile la détermination du moment précis où l'effet antiarythmique se manifeste et le moment où il culmine chez un patient particulier. Pour obtenir un effet antiarythmique sans devoir attendre plusieurs mois, il faut administrer des doses de charge. On n'a pas établi de schéma posologique optimal, uniforme, concernant l'administration de TEVA-AMIODARONE. Compte tenu de l'effet des aliments sur l'absorption du chlorhydrate d'amiodarone, l'intervalle entre l'administration de TEVA-AMIODARONE et la prise des repas devrait toujours être le même (voir **Pharmacocinétique** dans la section **Mode d'action et pharmacologie clinique**). L'effet antiarythmique de l'amiodarone administrée par voie *orale* peut être observé dès le 3^e jour (72 heures), mais le plus souvent, il faut attendre 1 à 3 semaines.

L'amiodarone étant éliminée lentement, ses effets antiarythmiques peuvent persister pendant des semaines ou des mois après l'arrêt du traitement, mais la récurrence de l'arythmie est variable et imprévisible. En général, les arythmies récurrentes sont maîtrisées plus rapidement que la première fois après la reprise du traitement, probablement parce que les réserves tissulaires ne sont pas complètement épuisées au moment de la récurrence.

L'administration de TEVA-AMIODARONE en concomitance avec un autre traitement antiarythmique doit être réservée aux patients qui souffrent d'arythmies menaçant le pronostic vital et qui ne répondent pas à l'utilisation d'un agent unique, administré en doses adéquates (voir **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

Dose recommandée et ajustement posologique

Dose pour les adultes

Arythmies ventriculaires

Dose de charge : Des doses de charge de 800 à 1600 mg/jour doivent être administrées pendant 1 à 3 semaines (parfois plus longtemps), avant que la réponse thérapeutique ne soit obtenue. (En cas d'intolérance gastro-intestinale, on recommande d'administrer TEVA-AMIODARONE pendant les repas, en doses fractionnées jusqu'à concurrence de 1000 mg ou plus par jour (posologie quotidienne totale). Si les effets indésirables deviennent excessifs, il faut alors réduire la posologie.

Étant donné que le jus de pamplemousse inhibe le métabolisme de l'amiodarone *orale* par le CYP3A4 de la muqueuse intestinale, cette boisson ne doit pas être consommée pendant le traitement

par l'amiodarone *orale*, sous peine d'augmentation significative des concentrations plasmatiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

Dose d'entretien : Une fois l'arythmie convenablement maîtrisée — ou en cas de réactions indésirables manifestes —, la dose de TEVA-AMIODARONE doit être réduite jusqu'à 600 à 800 mg/jour pendant 1 mois, après quoi le traitement sera poursuivi à la dose d'entretien, laquelle se situe généralement entre 200 et 400 mg/jour (parfois de 600 mg/jour). TEVA-AMIODARONE peut être administré en une seule dose quotidienne ou, en cas d'intolérance gastro-intestinale grave, à raison de 2 prises/jour. Chez tout patient, la posologie d'entretien en traitement prolongé doit être déterminée en fonction de l'effet antiarythmique évalué d'après les symptômes, les enregistrements Holter, couplés ou non à la stimulation électrique, et la tolérance du patient. Les concentrations plasmatiques peuvent s'avérer utiles pour l'évaluation de l'absence de réponse thérapeutique ou d'une toxicité grave inattendue.

Afin de prévenir l'apparition d'effets indésirables iatrogènes, on doit utiliser la posologie efficace la plus faible possible. Dans tous les cas, le médecin doit se baser sur la gravité de l'arythmie du patient et sa réponse au traitement. Compte tenu que la demi-vie de l'amiodarone est longue et variable et qu'il est difficile de prévoir le temps nécessaire pour atteindre un nouvel état d'équilibre, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et prolongée lors de tout ajustement posologique. Les posologies suggérées sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 5 — POSOLOGIE DE TEVA-AMIODARONE ORAL POUR LA SUPPRESSION DES ARYTHMIES VENTRICULAIRES

Dose de charge (quotidienne)	Ajustement posologique et dose d'entretien (quotidienne)	
1 – 3 semaines	1 mois	Dose d'entretien habituelle
800 – 1600 mg	600 – 800 mg	200 – 400 mg (parfois 600 mg)

Patients âgés

En règle générale, la dose employée chez les personnes âgées doit être choisie judicieusement — on commence habituellement par la borne inférieure de la fourchette posologique —, en tenant compte de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque chez cette clientèle, ainsi que du nombre accru de maladies et de traitements concomitants.

Administration

TEVA-AMIODARONE peut être administré en une seule dose quotidienne ou, en cas d'intolérance gastro-intestinale grave, à raison de deux doses par jour.

Les aliments augmentent la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'amiodarone. Compte tenu donc de ces effets sur l'absorption du chlorhydrate d'amiodarone, l'administration de TEVA-AMIODARONE doit toujours avoir lieu de la même façon, c'est-à-dire pendant les repas ou non.

Si la dose quotidienne totale est de 1000 mg ou plus, on recommande, en cas d'intolérance gastro-intestinale, d'administrer TEVA-AMIODARONE pendant les repas, en doses fractionnées. Si les effets indésirables deviennent excessifs, il faut réduire la posologie.

SURDOSAGE

Des cas de surdosage de chlorhydrate d'amiodarone ont été signalés, dont quelques-uns ayant eu une issue fatale. Le surdosage peut donner lieu à une bradycardie grave et à des troubles de conduction avec apparition d'un rythme idioventriculaire, en particulier chez les patients âgés ou digitalisés.

Un compte rendu fait état de l'ingestion aiguë d'une dose unique de 8 g de chlorhydrate d'amiodarone *oral* par une femme de 20 ans en bonne santé. Au premier examen, la patiente était consciente; les seules anomalies observées ont été une transpiration abondante et une légère tachycardie. Au cours de la 2^e et de la 3^e journées, une légère bradycardie a été ; par la suite, l'intervalle QT et la fréquence cardiaque sont retournés à la normale. Aucun effet secondaire clinique n'a été signalé durant les 3 mois suivants.

Chez le rat et la souris, la DL₅₀ aiguë du chlorhydrate d'amiodarone *orale* est supérieure à 3000 mg/kg.

Amiodarone orale

Certains cas de surdosage avec l'amiodarone ont connu une issue fatale. On traite l'hypotension et le choc cardiogénique en diminuant la vitesse de perfusion ou à l'aide d'un traitement standard : vasopresseurs, agents à action inotrope positive et expansion volumique. La bradycardie et le bloc AV peuvent nécessiter le recours à une stimulation électrique temporaire. 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

En cas de surdosage, administrer un lavage gastrique ou provoquer des vomissements pour réduire l'absorption, et recourir aux mesures de soutien générales. Surveiller le rythme cardiaque et la tension artérielle, et, en cas de bradycardie cliniquement significative, administrer un agoniste β -adrénergique ou installer un stimulateur cardiaque temporaire. En cas d'hypotension avec irrigation tissulaire insuffisante, administrer un agent inotrope positif et/ou un agent vasopresseur. Ni l'amiodarone ni son métabolite ne sont dialysables.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bien que le chlorhydrate d'amiodarone soit généralement considéré comme un antiarythmique de classe III, il possède des caractéristiques électrophysiologiques communes à l'ensemble des 4 catégories du classement de Vaughan Williams. Comme les agents de classe I, l'amiodarone inhibe les canaux sodiques à des fréquences de stimulation 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 des agents 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 auriculoventriculaire (AV).

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

Le tableau 6 présente une comparaison des effets électrophysiologiques de l'amiodarone orale et de l'amiodarone intraveineuse.

Tableau 6 — Effets de l'amiodarone orale et de l'amiodarone intraveineuse sur les paramètres électrophysiologiques

Formulation	DCS	QRS	QTc	HA	HV	PRE OD	PRE VD	PRE NA-V
Orale	↑	↔	↑	↑	↔	↑	↑	↑
Intraveineuse	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↑

↔ Aucun changement

Abréviations : 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 temps de conduction intranodale; HV = His ventriculaire, une mesure du temps de conduction intranodale; PRE = période réfractaire effective; OD = oreillette droite; VD = ventricule droit; NA-V = nœud auriculoventriculaire.

Une prolongation de la période réfractaire effective du ventricule droit (PRE VD) et un allongement modeste du complexe QRS ont été observés avec l'administration intraveineuse de doses d'amiodarone plus élevées (> 10 mg/kg). Ces différences entre les modes d'administration oral et intraveineux suggèrent que les effets aigus du chlorhydrate d'amiodarone injectable agissent peut-être d'abord sur le nœud AV surtout, entraînant ainsi un retard de la conduction intranodale et une période réfractaire nodale de durée accrue en raison du blocage des canaux calciques (activité propre à la classe IV) et à l'activité β -adrénoLytique (activité propre à la classe II).

Pharmacodynamie

On a signalé que l'amiodarone avait des effets inotropes négatifs et vasodilatateurs chez l'animal et chez l'homme. Aucun changement notable de la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne (FEVG) n'a été observé chez les sujets présentant une FEVG diminuée, après qu'ils eurent été soumis à un traitement de longue durée par l'amiodarone *orale* à des doses variant entre 200 et 600 mg/jour. Les cas d'hypotension sont plutôt rares (< 1 %) au cours du traitement prolongé par l'amiodarone *orale*. Lors d'études cliniques chez des patients souffrant de fibrillation réfractaire (FV) ou de tachycardie ventriculaire avec instabilité hémodynamique, une hypotension est survenue chez 15,6 % des 1836 sujets traités par l'amiodarone IV. Aucune corrélation n'a été observée entre les valeurs initiales de la fraction d'éjection et la survenue d'une hypotension cliniquement significative durant la perfusion d'amiodarone IV.

Pharmacocinétique

Absorption :

L'amiodarone *orale* a une absorption lente et variable, le pic de concentration 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 l'ingestion. Les variations interindividuelles sont étendues : la biodisponibilité orale moyenne est d'environ 50 % (gamme moyenne de 33 % à 65 %). Le métabolisme de premier passage dans la paroi intestinale et dans le foie semble être un facteur important, déterminant la biodisponibilité générale de la substance. La demi-vie terminale moyenne après l'administration à l'état d'équilibre est d'environ 50 jours et, dans une étude (n = 8), elle s'est avérée avoir une durée de 26 à 107 jours. Étant donné qu'il faut au moins 3 à 4 demi-vies pour que les concentrations s'approchent de l'état d'équilibre, il faut administrer des doses de charge dès le début du traitement par l'amiodarone *orale*. En effet, en l'absence de doses de charge, il faudrait en moyenne 265 jours, soit entre 130 et 535 jours, pour que les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre par suite de l'administration continue par voie orale. La demi-vie d'élimination plasmatique du métabolite, quant à elle, est d'environ 61 jours. Ces données reflètent probablement les deux phases de l'élimination : la phase initiale, au cours de laquelle l'agent est éliminé des tissus abondamment irrigués (demi-vie initiale de 2,5 à 10 jours), suivie de la phase terminale, processus extrêmement lent pendant lequel l'agent est éliminé des tissus peu irrigués, comme le tissu adipeux.

La nourriture augmente la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'amiodarone. L'effet des aliments sur la biodisponibilité de l'amiodarone a été évalué chez trente sujets en bonne santé qui ont reçu une dose unique de 600 mg immédiatement après avoir pris un repas ainsi qu'après être demeurés à jeun depuis la veille. Cette expérience a permis de constater qu'en présence d'aliments, l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) et la C_{max} (concentration plasmatique de pointe) de l'amiodarone sont multipliées par un facteur de 2,4 et 3,8 respectivement. En outre, la présence d'aliments accélère la vitesse d'absorption, comme en témoigne la diminution de 37 % du t_{max} (temps nécessaire à l'atteinte de la C_{max}).

Distribution

L'amiodarone est une substance à volume de distribution apparent très élevé (environ 5000 L), avec une accumulation tissulaire importante, surtout dans les tissus adipeux et dans les organes abondamment irrigués, comme le foie, les poumons, la rate, le cœur et les reins. Un métabolite principal a été identifié, la déséthylamiodarone, mais son activité pharmacologique n'a pas encore été élucidée. Durant le traitement chronique, le rapport entre la concentration plasmatique du métabolite et celle de la molécule mère est d'environ 1.

L'amiodarone présente des caractéristiques d'élimination complexes après son administration intraveineuse. Les concentrations sériques de pointe obtenues chez des sujets en bonne santé après perfusion d'une dose unique de 5 mg/kg pendant 15 minutes se situent entre 5 et 41 mg/L. Les concentrations de pointe obtenues après une perfusion d'appoint de 150 mg chez des patients présentant une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire avec instabilité hémodynamique se situent entre 7 et 26 mg/L. En raison de l'élimination rapide de la substance, on observe une baisse des concentrations sériques, celles-ci chutant à 10 % des valeurs de pointe dans les 30 à 45 minutes qui suivent la fin de la perfusion. Lors d'essais cliniques, après des perfusions continues durant 48 heures (125, 500 ou 1 000 mg/jour) et des perfusions d'appoint de 150 mg (pour les arythmies récurrentes), on a observé des concentrations sériques moyennes d'amiodarone allant de 0,7 à 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, le rapport moyen

$[DEA]_{\text{éq}}/[amiodarone]_{\text{éq}}$ se situe entre 0,61 et 0,93. Dans le cas des patients recevant des doses de charge élevées d'amiodarone oral, le rapport $[DEA]_{24\text{ h}}/[amiodarone]_{24\text{ h}}$ va de 0,083 à 0,19. Avec des doses de charge intraveineuses élevées, le rapport $[DEA]/[amiodarone]$ s'établit à 0,041 après 24 heures. Bien qu'on ne dispose pas de données à l'heure actuelle sur l'activité de la DEA chez l'homme, des études menées chez l'animal ont montré qu'elle possède des propriétés électrophysiologiques et antiarythmiques notables. On pense que l'isoforme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ est la principale enzyme responsable du processus de *N*-déséthylation en DEA. Le fait que la disponibilité générale de l'amiodarone varie d'un sujet à l'autre peut s'expliquer par la grande variabilité interindividuelle de l'activité du CYP3A4. La DEA étant très lipophile et ayant un très large volume de distribution apparent, les concentrations tissulaires de ce métabolite sont plus élevées que celles de l'amiodarone à l'état d'équilibre, 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 aiguë par voie orale ou intraveineuse, les concentrations sériques et myocardiques moyennes de DEA sont plutôt faibles comparativement à celles de l'amiodarone.

Excrétion

L'amiodarone est éliminée principalement par métabolisme hépatique et par excrétion biliaire. L'excrétion urinaire de l'amiodarone ou de la DEA est négligeable. Ni l'amiodarone ni la DEA ne sont dialysables. L'une et l'autre substances traversent le placenta et se retrouvent dans le lait maternel.

Le tableau 6 résume les plages moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone qui ont été signalés dans le cadre d'études à doses uniques par voie intraveineuse (5 mg/kg durant 15 min) et par voie *orale* (400 ou 600 mg) chez des sujets en bonne santé et lors d'études *in vitro* (liaison protéinique). Le profil pharmacocinétique observé chez les hommes était similaire à celui observé chez les femmes.

TABLEAU 7 — PROFIL PHARMACOCINÉTIQUE DE L'AMIODARONE

Agent	Clairance (mL/h/kg)	V _c (L/kg)	V _{éq} (L/kg)	t _{1/2} (jours)	Liaison protéinique	F _{orale} (%)
Amiodarone	90 - 158	0,2	40 - 80	20 - 47	> 0,96	33 - 65
Déséthylamiodarone	197 - 290	-	68 - 168	≥ t _{1/2} AMI	—	—

Remarques : V_c et V_{éq} désignent le volume de distribution central et le volume de distribution à l'état d'équilibre observés lors des études i.v.; F_{orale} dénote la biodisponibilité générale du chlorhydrate d'amiodarone. « — » signifie « absence de données ». AMI = amiodarone. t_{1/2} = demi-vie d'élimination terminale. La clairance et le volume de la déséthylamiodarone impliquent un facteur de biotransformation inconnu.

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

Populations et cas particuliers

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'amiodarone n'ayant pas été établies chez les enfants, son emploi n'est pas recommandé chez ces patients.

Personnes âgées

Les études cliniques sur les comprimés de chlorhydrate d'amiodarone comprenaient trop peu de personnes de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible d'évaluer si cette clientèle répond autrement que les plus jeunes.

Selon d'autres comptes rendus cliniques, la réponse au traitement est la même chez les personnes âgées et les jeunes patients. En règle générale, la dose employée chez les personnes âgées doit être choisie judicieusement — on commence habituellement par la borne inférieure de la fourchette posologique —, en tenant compte de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque chez cette clientèle, ainsi que du nombre accru de maladies et de traitements concomitants.

Sexe

Il n'existe pas de données concernant l'ajustement posologique avec la préparation orale. D'après les résultats d'un essai clinique portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en fonction du sexe. Les recommandations concernant l'ajustement posologique en fonction du sexe sont établies d'après les données relatives à l'administration intraveineuse, aussi est-il possible qu'elles ne s'appliquent pas à la préparation orale.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données concernant l'ajustement posologique avec la préparation orale. D'après les résultats d'un essai clinique portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, mais ces derniers doivent être surveillés de près. Les recommandations concernant l'ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique sont établies d'après les données relatives à l'administration intraveineuse, aussi est-il possible qu'elles ne s'appliquent pas à la préparation orale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données concernant l'ajustement posologique avec la préparation orale. D'après les résultats d'un essai clinique portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, de néphropathie au stade terminal ou chez les patients sous dialyse. Les recommandations concernant l'ajustement posologique chez ces patients sont établies d'après les données relatives à l'administration intraveineuse, aussi est-il possible qu'elles ne s'appliquent pas à la préparation orale.

Polymorphisme génétique

Il n'existe pas de données concernant l'ajustement posologique en fonction du polymorphisme génétique.

Ethnicité

Il n'existe pas de données concernant l'ajustement posologique en fonction de l'origine ethnique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Préparation orale :

Conserver les flacons à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C. Garder les flacons fermés hermétiquement, à l'abri de la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition (par unité) :

Préparation orale (par comprimé) : Les comprimés TEVA-AMIODARONE à 200 mg contiennent 200 mg de chlorhydrate d'amiodarone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, croscarmellose sodique, AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium (contient de l'hydroxyde d'aluminium et du rouge n° 40), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polysorbate 80, povidone, amidon pré-gélifié et talc.

Conditionnement :

TEVA-AMIODARONE est offert dans la présentation suivante :

Préparation orale (200 mg) : Comprimés ronds standard de couleur rose portant les inscriptions « N | N » et « **200** » gravées de part et d'autre.

Présentation : Offert en flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

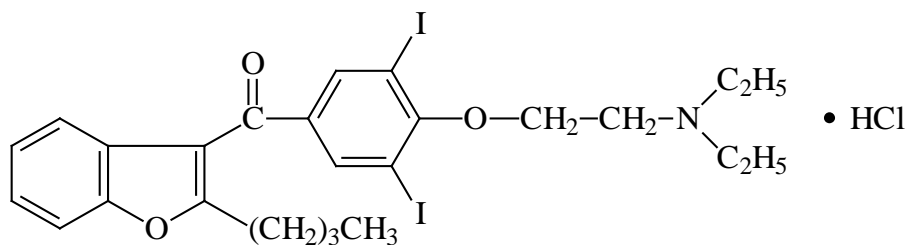
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : Chlorhydrate d'amiodarone

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 681,78

Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline de couleur blanche à jaunâtre

Solubilité (à 25 °C) :

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

Valeur du pKa : 6,56

Point de fusion : 159 °C à 163 °C

ESSAIS CLINIQUES

DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de chlorhydrate d'amiodarone à 200 mg — TEVA-AMIODARONE (Teva Canada Limitée) et Cordarone[®] (Wyeth-Ayerst) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité à deux traitements menée chez 29 adultes de sexe masculin en bonne santé ayant reçu une dose unique des médicaments alors qu'ils étaient à jeun.

Chlorhydrate d'amiodarone (2 × 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC₉₅ %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	7947 8436 (36)	7979 8439 (36)	102	89,0 % – 111,4 %
ASC ₁ (ng•h/mL)	11199 11921 (36)	11001 11882 (43)	100	89,7 % – 115,5 %
C _{max} (ng/mL)	406,9 445,7 (45)	389,7 423,1 (45)	104	91,2 % – 119,6 %
t _{max} [§] (h)	6,48 (20)	6,66 (24)		
t _{1/2} [§] (h)	117 (49)	104 (51)		

* Comprimés Teva-Amiodarone (Teva Canada Limitée, Canada).

[†] Les comprimés Cordarone[®] à 200 mg de Wyeth-Ayerst Canada Inc. ont été achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de chlorhydrate d'amiodarone à 200 mg — TEVA-AMIODARONE (Teva Canada Limitée) et Cordarone[®] (Wyeth-Ayerst) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité à deux traitements menée chez 18 adultes de sexe masculin en bonne santé ayant reçu une dose unique des médicaments alors qu'ils n'étaient pas à jeun.

Chlorhydrate d'amiodarone
(2 × 200 mg)
D'après les données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₅ %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	14242 14956 (34)	14030 14533 (28)	102	94,2 % – 109,4 %
ASC ₁ (ng•h/mL)	20682 21801 (35)	20604 21376 (29)	101	94,2 % – 109,0 %
C _{max} (ng/mL)	967,87 1026 (35)	966,13 1025 (24)	97	83,7 % – 112,7 %
t _{max} [§] (h)	4,50 (31)	4,61 (21)		
t _{1/2} [§] (h)	151 (27)	137 (22)		

* Comprimés Teva-Amiodarone (Teva Canada Limitée, Canada).

† Les comprimés Cordarone® à 200 mg de Wyeth-Ayerst Canada Inc. ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Amiodarone intraveineuse

Tableau 8 — SOMMAIRE DES ESSAIS CLINIQUES

Médicament à l'étude/Voie d'administration	Type d'étude	Dose	Patients/Indications	Observations
Amiodarone IV	Contrôlée par placebo	Environ 1500 mg/jour d'amiodarone IV administrée par schémas perfusionnels à 2 ou 3 paliers.	Patients souffrant d'arythmies supraventriculaires et d'arythmies ventriculaires à 2 ou 3 battements consécutifs.	Activité antiarythmique à début rapide. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, le traitement par l'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de TV.
Amiodarone IV	Étude pharmacocinétique/pharmacodynamique pour évaluer l'administration rapide de doses de charge IV.	Environ 1500 mg/jour d'amiodarone IV administrée par schémas perfusionnels à 2 ou 3 paliers.	Patients présentant une TV/FV récurrente et réfractaire.	Activité antiarythmique à début rapide. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, le traitement par l'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de TV.
Amiodarone IV	Deux études dose-réponse à répartition aléatoire 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	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	Principal paramètre défini prospectivement pour déterminer l'efficacité : fréquence des épisodes de TV/FV par heure. La fréquence médiane était de 0,02 épisode par heure chez les patients recevant la dose élevée et de 0,07 épisode par heure chez ceux traités par la dose faible, soit environ 0,5 contre 1,7

		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 durant.	précédentes.	épisode par 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 par placebo effectuée sur l'amiodarone IV administré à des patients souffrant d'arythmies supraventriculaires et d'arythmies ventriculaires à 2 ou 3 battements consécutifs, ainsi qu'une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique visant à évaluer l'administration rapide de doses de charge intraveineuses chez des patients présentant une TV/FV récurrente et réfractaire, ont montré que l'agent produit une activité antiarythmique à début rapide bien avant que la DEA n'atteigne des concentrations sanguines significatives ; l'amiodarone a été administrée par voie intraveineuse à raison d'environ 1500 mg/jour, selon des schémas perfusionnels à 2 et 3 paliers. Chez les sujets souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, y compris une TV soutenue ou non soutenue, le traitement par l'amiodarone a réduit de 85 % les épisodes de tachycardie ventriculaire.

L'efficacité du traitement aigu par l'amiodarone IV dans la suppression de FV récurrente ou de TV avec instabilité hémodynamique est corroborée par deux études dose-réponse randomisées avec des 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 dernières 24 heures ont été répartis aléatoirement dans deux groupes recevant devant recevoir environ 125 mg dans les premières 24 heures ou 8 fois plus, soit 1000 mg pendant la même période. 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. Les patients du groupe recevant la dose de 125 mg ayant eu besoin de perfusions d'appoint additionnelles de 150 mg pour le traitement d'épisodes de TV/FV aigus, l'écart entre les deux doses totales, qui devait être de huit ordres de grandeur, a rétréci à 1,8 et 2,6 ordres de grandeur dans l'une et l'autre étude respectivement.

Le principal paramètre défini prospectivement pour déterminer l'efficacité du traitement était la fréquence des épisodes de TV/FV par 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, l'intervalle jusqu'à l'apparition du premier épisode de TV/FV était sensiblement prolongé (environ 10 heures et 14 heures chez les patients recevant la dose faible et la dose élevée, respectivement). Dans les deux études, les patients du groupe recevant des doses élevées ont eu besoin de beaucoup moins de perfusions complémentaires. Il n'y a eu aucun effet sur le taux de 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 celui par l'amiodarone IV) jugé nécessaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'administration intraveineuse de doses uniques d'amiodarone de 2,5, 5 et 10 (n = 7/dose), et de 10 (n = 10) et 20 (n = 5) mg/kg à des chiens anesthésiés lors de deux études distinctes a provoqué une diminution de la contractilité du myocarde (maximale à 10 mg/kg), de la tension générale et de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une hausse de la pression télodiastolique du ventricule gauche.

L'injection directe d'amiodarone (10 à 1000 µg) dans l'artère interventriculaire antérieure d'un ventricule de chien isolé bien irrigué (n = 8) sous stimulation par électro-entraînement à la fréquence de 1,5 à 2,0 Hz a entraîné une baisse dose-dépendante de la dp/dt du ventricule gauche ainsi qu'une baisse tensionnelle allant jusqu'à 50 %.

Chez le chien anesthésié, l'administration de doses uniques de 3, 5 ou 10 mg/kg par voie intraveineuse a entraîné une augmentation du débit sanguin coronarien ainsi qu'une baisse dose-dépendantes de la résistance coronarienne, du travail du ventricule gauche, de la fréquence cardiaque, de la résistance vasculaire périphérique totale et de la consommation du myocarde en oxygène.

Toujours chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de doses uniques d'amiodarone de 10 mg/kg a provoqué une réduction additionnelle de la fréquence cardiaque de 23 % après une baisse maximale obtenue par l'administration intraveineuse de propranolol et d'atropine. Dans des conditions similaires, l'amiodarone a amoindri l'augmentation de la fréquence cardiaque induite par l'isoprénaline. L'emploi d'autres combinaisons, à savoir de doses uniques d'amiodarone administrées en concomitance avec du propranolol intraveineux, du glucagon intraveineux ou de la réserpine intrapéritonéale, a conduit les chercheurs à conclure que l'action antiadrénergique de l'amiodarone n'est pas due au blocage compétitif des récepteurs bêta-adrénergiques.

L'introduction d'une sonde intracardiaque par voie percutanée chez des chiens (n = 19) auxquels on a administré rapidement des doses uniques d'amiodarone intraveineuse a permis de mesurer les potentiels d'action monophasique (PAM) de l'oreillette et du ventricule droits, le potentiel du faisceau de His et la stimulation auriculoventriculaire. 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 a chuté de 36 %. Au niveau de l'oreillette, la durée du PAM a accusé une augmentation de 9 % et sa dv/dt a légèrement diminué. La durée totale de la période réfractaire a augmenté de 22 %, la période réfractaire effective, de 27 % et la période réfractaire fonctionnelle, de 19 %. Le rapport de la durée de la période effective à la durée du PAM est devenu légèrement supérieur à 1. La facilitation de la conduction a disparu et la période de conduction lente s'est prolongée. En ce qui concerne le nœud AV, l'intervalle AH a augmenté de 44 % en condition de rythme normal, tandis que la stimulation auriculaire à la fréquence de 200 ms⁻¹ a entraîné la conversion en bloc AV complet dans plus de 50 % des cas. On n'a observé ni altération du potentiel du faisceau de His, ni modification de l'intervalle HV. Au niveau ventriculaire, la durée du PAM a augmenté de 25 % et la dv/dt a subi une baisse légère. 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 non plus que sur l'ampleur du potentiel d'action ; seul un effet mineur sur la vitesse maximale de dépolarisation des fibres musculaires isolées des oreillettes ou des ventricules du lapin a été observé, comme en témoigne

l'enregistrement intracellulaire. Le médicament a provoqué une prolongation considérable du potentiel d'action dans les deux tissus.

L'action de l'amiodarone ($1,5 \times 10^{-5}$ M) sur l'activité du nœud sinusal d'une oreillette droite de lapin isolée battant spontanément est due, comme on a pu le constater à l'aide d'une microélectrode, à une augmentation significative de la durée du potentiel d'action et à une diminution de la pente de la dépolarisation diastolique, deux effets qui se soldent par une réduction de la fréquence sinusale.

L'emploi de solutions aqueuses d'amiodarone (2×10^{-4} à 2×10^{-5} M) lors d'expériences *in vitro* dans des conditions de potentiel imposé par la technique de double partition de saccharose, à la fois dans les fibres auriculaires de la grenouille et les fibres ventriculaires du furet, a entraîné une réduction des courants sortants de potassium et une baisse de la réactivation des courants entrants.

Lors d'une expérience dans le cadre de laquelle on a administré à des lapins vivants ($n = 5$) une dose quotidienne de thyroxine de 5 μ g (en supposant que ces animaux ont besoin chaque jour de 7 μ g) par injection intrapéritonéale pendant trois semaines (en commençant à la quatrième semaine) avec une dose simultanée de 20 mg/kg d'amiodarone pendant 6 semaines, la prolongation de la durée du potentiel d'action induite dans les lambeaux isolés d'oreillette et de ventricule du lapin a été contrecarrée. Par contre, l'administration intrapéritonéale de 10 mg/kg/jour d'iodure de potassium (soit l'équivalent de la quantité d'iode contenue dans 20 mg/kg d'amiodarone) à des lapins semblables pendant 6 semaines n'a eu aucun effet sur la durée du potentiel d'action cardiaque. Les expérimentateurs en ont conclu que les effets de l'amiodarone sur les potentiels d'action cardiaques sont semblables à ceux qui se produisent après la thyroïdectomie.

L'amiodarone exerce une activité antiarythmique dans plusieurs modèles animaux expérimentaux. Administrée en dose intraveineuse unique de 5 mg/kg, l'amiodarone a supprimé les extrasystoles ventriculaires plurifocales induites par l'injection intraveineuse d'épinéphrine chez un chien anesthésié ; à des doses allant de 10 à 15 mg/kg i.v., elle 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 aboli les extrasystoles ventriculaires induites par la ligature de l'artère interventriculaire antérieure chez un chien anesthésié. À la dose de 10 à 20 mg/kg, l'amiodarone intraveineuse a supprimé la fibrillation auriculaire provoquée par l'acétylcholine chez des chiens anesthésiés ($n = 2$). L'administration intraveineuse de 10 mg/kg d'amiodarone a supprimé la tachycardie ventriculaire provoquée par l'acotinine chez un chien anesthésié, ainsi que celle provoquée par la strophanthine chez des chiens ayant préalablement reçu de la morphine ($n = 16$).

Dans le cœur isolé de rats ayant reçu un traitement préalable constitué d'une dose unique (21 à 42 μ mol/kg, soit 3,5 à 7,5 mg), l'amiodarone a empêché de manière dose-dépendante la survenue de tachycardie et de fibrillation ventriculaires durant une ischémie myocardique régionale ainsi que durant la reperfusion du muscle ischémié.

Chez le cochon d'Inde anesthésié ($n = 10$ /groupe), l'administration d'amiodarone en doses uniques de 25 et de 50 mg/kg a produit une protection statistiquement significative contre la fibrillation et le flutter auriculaires provoqués par la ouabaine, mais elle n'a pas protégé grandement les animaux contre l'arrêt cardiaque.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du chlorhydrate d'amiodarone a été étudiée chez la souris, le rat et le chien pour ce qui est de la voie orale, et chez le rat et le chien pour ce qui est de la voie intraveineuse. Des études sur la toxicité de doses orales multiples ont été effectuées chez la souris (20 mois), le rat (3 à 104 semaines), le chien (4 semaines à 9 mois) et le porc (3 ou 10 mois). La toxicité de doses intraveineuses multiples de chlorhydrate d'amiodarone a fait l'objet d'études chez le lapin (6 semaines), le chien (4 semaines) et le babouin (4 semaines).

TABLEAU 9 – AMIODARONE ORALE : ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
Souris / NMRI	Oral (gavage)	500 – 3000 / dose unique	DL ₅₀ > 3000 mg/kg. Pour des raisons techniques (viscosité élevée des solutions à > 10 %), la plus forte doses ayant pu être administrée était de 3000 mg/kg.
Rat / Wistar	Oral (gavage)	500, 750, 1000, 2000, 3000 / dose unique	DL ₅₀ > 3000 mg/kg. Aucun décès n'a été observé à la posologie la plus élevée.
Chien*	Oral (à même l'alimentation)	0, 1000, 3000 ou 5000 dans la nourriture	DL ₅₀ > 5000 mg/kg. Aucun décès n'a été observé. Tous es chiens ont eu des vomissements dans les 6 heures suivant l'ingestion. L'un des chiens ayant reçu 5000 mg/kg a commencé à avoir des tremblements 24 heures après avoir reçu le médicament, effet qui s'est poursuivi pendant plus de 96 heures t s'est accompagné d'une paralysie de l'arrière-train.

* Race non mentionnée dans le compte rendu.

TABLEAU 10 – AMIODARONE INTRAVEINEUSE : ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
Rat / Wistar	IV	100, 150, 200 / Dose unique	DL ₅₀ IV = 135 mg/kg. Une dyspnée entraînant la cyanose a été observée avant le décès.
Rat / Wistar	IV	100, 120, 140, 160, 180, 200 / Dose unique	DL ₅₀ IV = 150 mg/kg.
Rat / SD(BR)	IV	Mâles : 0, 100, 120, 150, 160, 180 Femelles : 0, 160, 170, 180, 220 / Dose unique	DL ₅₀ IV = 170 mg/kg (mâles) et 175 mg/kg (femelles). Des convulsions cloniques ont été observées aux doses ≥ 120 mg/kg.
Chien / Beagle	IV	25 – 150 (injection sur 5 minutes) 75 – 100 (injection sur 5 minutes) 100 – 150 (injection sur 20 minutes)	La DL ₅₀ d'une perfusion IV de 5 minutes s'est située entre 75 et 100 mg/kg. La DL ₅₀ d'une perfusion IV 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'ECG.
Chien*	IV	0,75 mg/kg/min à 110 ou 95 mg/kg 0,62 mg/kg/min à 124 mg/kg 0,45 mg/kg/min à 190 mg/kg / Dose unique	La DL ₅₀ d'une perfusion IV de 0,6 à 0,75 mg/kg par minute s'est située entre 110 et 125 mg/kg ; celle d'une perfusion de 0,45 mg/kg par minute était > 90 mg/kg.

*Sexe et race non précisés

Toxicité à long terme/Pouvoir carcinogène**TABLEAU 11 – AMIODARONE INTRAVEINEUSE : ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUBCHRONIQUE**

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
Lapin / Dutch	IV	0,5 10 et 25 / 6 semaines	Absence de mortalité liée au traitement. Diminution statistiquement significative de la numération érythrocytaire et de l'hémoglobine chez les mâles comme chez les femelles, dans tous les groupes posologiques. Une hausse significative du cholestérol total (143 % à 200 %) a été observée à toutes les doses. Hausse également significative des lipides totaux (168 %) chez les mâles ayant reçu 25 mg/kg. Dans le cas des femelles, les lipides totaux ont accusé une hausse significative à 5 mg/kg (127 %) et à 10 mg/kg (147 %), mais non à 25 mg/kg. Pour ce qui est des autres paramètres biochimiques sanguins, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement et le groupe témoin. Des taches blanches ou des signes de cirrhose hépatique ont été observés lors de l'autopsie de plusieurs des animaux traités. L'examen au microscope a révélé la présence d'hépatocytes et de cellules de Kupffer à forte teneur en pigments (probablement des hémossidérines) chez plusieurs lapins témoins et lapins traités. Chez plusieurs animaux traités (2 lapins à la dose de 5 mg/kg, 2 autres à la dose de 10 mg/kg et un dernier à la dose de 25 mg/kg), une partie du parenchyme hépatique a dégénéré et a été remplacée par du tissu nécrotique entouré de tissu fibreux, lui donnant ainsi une apparence cirrhotique. Ces altérations histologiques n'ont cependant pas été considérées comme étant liées à l'administration du médicament. En raison des modifications hématologiques et biochimiques, il n'a pas été possible d'établir de NTEL (niveau d'administration sans effet toxique).
Chien / Beagle	IV	0, 7,5, 15, 30 et 60 / 4 semaines	Des décès ont été observés à 60 mg/kg. Tous les groupes ont présenté des résultats défavorables à l'examen physique ; toutefois, la sédation est le seul effet à être survenu exclusivement chez les groupes recevant 30 mg/kg ou plus. Une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture a été observée à 30 et à 60 mg/kg. Des modifications hématologiques (augmentation du fibrinogène et des monocytes, diminution de l'érythrocytémie, de l'hématocrite et de l'hémoglobine) et biochimiques (hausse du cholestérol [122 % à 216 %], des triglycérides, de l'alanine-aminotransférase, de la phosphatase alcaline, du potassium et du taux de T ₄ et baisse des protéines et du rapport T ₃ /T ₄) ont été observées dans tous les groupes posologiques, mais principalement dans les groupes recevant ≥ 30 mg/kg. Une modification des paramètres cardiaques (diminution de la fréquence

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
			<p>cardiaque, allongement de l'espace PR et du segment ST, augmentation de l'amplitude de l'onde T) a été observés à la dose de 60 mg/kg. Le poids du foie a augmenté dans tous les groupes de traitement, tandis qu'une diminution du poids des surrénales et de la prostate a été constatée à 60 mg/kg. Des modifications macroscopiques intéressantes le foie, la bile, la muqueuse du colon et le cortex rénal ont été observées dans tous les groupes de traitement.</p> <p>Plusieurs des chiens traités présentaient des caillots et des excroissances au niveau de la valve tricuspide, et des lésions pulmonaires (congestion, crépitation, écoulement spumeux à la dissection) ont été observées chez trois des animaux décédés au cours de l'étude. Des lésions au point d'injection ont été observées chez tous les groupes, y compris le groupe témoin. Dans les groupes de traitement toutefois, la gravité de ces lésions allait de pair avec la dose. L'examen au microscope 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, ainsi que chez 1 chien ayant reçu 30 mg/kg. Des îlots cellulaires ont été observés dans le cortex surrénal des chiens de tous les groupes posologiques. Une cholestase et une régression du thymus marquées ont été observées à la dose de 60 mg/kg ; tous les animaux traités présentaient des signes d'hyperthyroïdie. En conséquence des effets observés, il n'a pas été possible d'établir de NTEL (niveau d'administration sans effet toxique).</p>
Babouin / <i>Papio papio</i>	IV	0, 12,5, 25 et 50 / 4 semaines	<p>Une femelle recevant la dose de 12,5 mg/kg et les quatre animaux recevant la dose de 50 mg/kg sont décédés ou ont été sacrifiés <i>in extremis</i>. La dose de 50 mg/kg a entraîné des modifications graduelles de l'état général des animaux (prostration, horripilation) à partir de la 2^e semaine. La diminution de la consommation de nourriture observée dans tous les groupes de traitement a été associée à une perte de poids chez les animaux recevant les doses de 25 et de 50 mg/kg. Une diminution de la fréquence cardiaque (allongement du segment ST) a été notée chez les animaux des groupes recevant 25 et de 50 mg/kg. Des modifications hématologiques (diminution de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite, de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine ; augmentation des réticulocytes, des neutrophiles et des monocytes) et biochimiques (augmentation de la bilirubine, des triglycérides, de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du taux de T₄) ont été observées dans tous les groupes de traitement, mais principalement dans les groupes recevant les doses de 25 et de 50 mg/kg.</p> <p>Les variations du poids des organes observées comprenaient celui de la thyroïde, à toutes les doses. Une augmentation du poids du foie et des reins a été observée chez les animaux recevant la dose élevée, et on a constaté une diminution dose-dépendante du poids du thymus. D'apparence cirrhotique, le foie des quatre babouins recevant la dose de 50 mg/kg présentaient un changement de couleur. Les trois animaux morts au cours de l'étude présentaient des lésions cardiaques : un thrombus adhérent à l'endocarde et aux valves du cœur droit a été observé chez deux d'entre eux, tandis que le troisième présentait un changement de couleur du myocarde et du magma nécrosé dans le muscle. Ces altérations sont probablement attribuables aux propriétés irritantes du chlorhydrate d'amiodarone par suite de l'injection répétée dans la veine céphalique ou saphène.</p> <p>Induration, œdème, abcès et nécrose locales avec escarres ont été causés par le chlorhydrate d'amiodarone au point d'injection ; l'ampleur de ces lésions était dose-dépendante. L'injection du seul excipient n'a causé qu'une induration locale partiellement réversible avec la rotation du point d'injection. L'examen au microscope a révélé une augmentation dose-dépendante de la fréquence et du degré de régression thymique à tous les niveaux posologiques, des modifications de la vésicule biliaire à la dose élevée ainsi qu'une rétention colloïdale dans la thyroïde des animaux de tous les groupes posologiques. Compte tenu de la mortalité, des effets sur la thyroïde et des lésions observées au point d'injection, il n'a pas été possible d'établir de NTEL (niveau d'administration sans effet toxique).</p>

IV = Administration intraveineuse

TABLEAU 12 – AMIODARONE ORALE : ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
Rat / Wistar	Oral (gavage)	100, 200, 300, 450 ou 600 / 3 semaines*	DL ₅₀ > 420 mg/kg.
Rat / Wistar	Oral (gavage)	100, 200, 300, 450 ou 600 / 3 semaines*	DL ₅₀ > 600 mg/kg. Diminution dose-dépendante du gain pondéral moyen chez les mâles et les femelles.
Rat / CrI BR	Oral (gavage)	10, 19, 37,5, 75 ou 150 / 4 semaines	Aucun effet secondaire médicamenteux n'a été observé aux doses ≤ 37,5 mg/kg. La santé des animaux s'est détériorée aux doses de 75 ou 150 mg/kg. Augmentation du taux de mortalité à 150 mg/kg. L'examen post mortem a révélé que les animaux décédés au cours de l'expérience étaient cachectiques. Diminution pondérale chez les mâles et les femelles à 150 mg/kg et chez les femelles à 75 mg/kg ; diminution également de la consommation de nourriture. Bien qu'on n'ait pas observé de variation cliniquement significative de la tension artérielle des animaux traités, l'administration de ≥ 37,5 mg/kg a entraîné des modifications de la fréquence cardiaque. Une augmentation significative du nombre de neutrophiles et une diminution significative du nombre de lymphocytes ont été observées chez les animaux du groupe à dose élevée. Augmentation de l'azote uréique du sang, de la phosphatase alcaline ainsi que du cholestérol total et des esters du cholestérol (dose-dépendante chez les mâles) à ≥ 75 mg/kg. Augmentation de la T ₄ et diminution du rapport T ₃ /T ₄ à 75 et 150 mg/kg. Augmentation du poids des poumons et des surrénales et diminution du poids du thymus, de la prostate, des vésicules séminales, de l'utérus et des ovaires à 75 et 150 mg/kg. Légère augmentation apparente du poids relatif du foie chez les femelles à ≥ 37,5 mg/kg. La seule observation macroscopique associée au médicament a été une coloration en jaune des ganglions lymphatiques mésentériques chez la plupart des animaux ayant reçu 75 ou 150 mg/kg. Sur le plan histologique, ce phénomène s'est avéré être dû à une accumulation dose-dépendante de macrophages spumeux intéressant les ganglions lymphatiques mésentériques, avec au foie, à la rate et aux poumons. Présence de matières pseudo-lipidique dans le cortex surrénalien. Involution modérée du thymus chez les animaux du groupe à dose élevée, probablement associée au stress à cette posologie. Augmentation apparente, du point de vue histologique, de l'activité de la thyroïde des animaux traités.
Rat / Fischer 344	Oral (gavage)	Témoins (excipient), 160 / 7 jours#	Signes d'intoxication chez les animaux traités à partir du 4 ^e jour, comprenant faiblesse accompagnée d'horripilation, d'épistaxis et d'un ramollissement des fèces. Ces manifestations n'ont commencé à rétrocéder qu'à partir du 8 ^e jour après l'interruption du traitement et ont souvent persisté jusqu'au 20 ^e . Observation d'un décès le 7 ^e jour du traitement. Diminution du gain pondéral dans tous les groupes au début du traitement, mais retour à la normale à la fin. Une augmentation du poids du foie et des surrénales a également été observée, mais retour aux valeurs initiales 1 ou 2 semaines après l'arrêt du traitement. Augmentation marquée du poids du thymus, partiellement réversible après 2 semaines et complètement au bout de la 8 ^e . Coloration blanche des ganglions lymphatiques mésentériques à l'examen macroscopique des animaux sacrifiés les jours 7 et 14. À l'examen histologique, présence de cellules spumeuses dans les ganglions lymphatiques mésentériques et les poumons. Disparition de ces altérations après une période de récupération d'environ 2 semaines.
Rat / Wistar	Oral (gavage)	Témoins (excipient), 100, 200 ou 300 / 3 mois*	Augmentation dose-dépendante du taux de mortalité (0 %, 15 % et 25 % à 100, 200 et 300 mg/kg, respectivement). Diminution de 19 % et 30 % respectivement du poids des mâles ayant reçu 200 ou 300 mg/kg. Par rapport aux animaux témoins, diminution de 14 % du poids des femelles ayant reçu 300 mg/kg. 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. Augmentation, à 300 mg/kg, du rapport lymphocytes / granulocytes circulants au cours de l'étude ; phénomène plus marqué chez les femelles. Augmentation significative de l'azote uréique du sang à 200 et 300 mg/kg. Aucun effet du médicament sur la glycémie. Exception faite d'un certain degré d'hypertrophie de la thyroïde,

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
			aucune lésion microscopique n'a été observée à 100 mg/kg. Congestion centrolobulaire hépatique à 200 et à 300 mg/kg, plus marquée dans le cas de la dose élevée. Présence de lésions myocardiques chez 2 des 14 rats ayant reçu 300 mg/kg.
Chien / Beagle	Oral (capsules)	Témoins (excipient) ou 100 / 4 semaines	<p>Diminution de 38 % du poids corporel moyen des animaux traités, attribuable à une baisse de la consommation de nourriture. Un animal sous traitement était moribond et a dû être sacrifié en raison de son état cachectique. L'autopsie a révélé une augmentation anormale de la bile contenue dans la vésicule biliaire et l'intestin. Aucun autre décès n'a été observé au cours de l'étude.</p> <p>Augmentation cliniquement significative de l'ALAT (129 %), de l'ASAT (300 %) et de la LDH (363 %) chez les animaux traités. Tous les autres paramètres étaient semblables chez les animaux traités et les animaux témoins. Augmentation du poids absolu et relatif des surrénales et du foie et absence de thymus reconnaissable chez les chiens traités. À l'examen macroscopique, congestion des muqueuses digestives (principalement dans le grêle) et présence d'une quantité anormale de bile dans la vésicule biliaire ou l'intestin des animaux traités. À l'examen microscopique, présence de cellules spumeuses dans les ganglions lymphatiques mésentériques, la rate et le tissu lymphoïde du tube digestif. Les cellules spumeuses se caractérisaient par des inclusions cytoplasmiques polymorphes abondantes probablement d'origine dyslipidique. L'examen au microscope électronique a révélé que la dyslipidose était généralisée, mais minime dans tous les tissus.</p>
Chien / Beagle	Oral (à même l'alimentation pour les doses de 0 et 30 mg/kg, capsules pour la dose de 150 mg/kg)	Témoins (alimentation seulement), 30 ou 150 / 3 mois*	<p>Absence de décès. Intolérance gastro-intestinale (vomissements, diarrhée et anorexie) observée à 150 mg/kg au cours du premier mois et demi, intermittente par la suite. Salivation excessive tout au long de l'étude. Concomitamment à la détresse épigastrique, diminution de 20 % du poids des chiens au cours des 40 premiers jours du traitement à 150 mg/kg, mais retour à la normale par la suite.</p> <p>Exception faite de modifications mineures de plusieurs paramètres hématologiques, les paramètres biologiques étaient semblables dans les groupes témoin et traités. Augmentation dose-dépendante de la numération leucocytaire dans chaque échantillon (3 prélèvements à intervalles différents) dans le groupe à dose élevée, et diminution des neutrophiles au cours du dernier mois de l'étude.</p> <p>Paramètres de biochimie clinique semblables dans les groupes témoin et traités. Augmentation de l'ALAT au cours du premier mois chez les animaux sous 150 mg/kg/j, mais retour à la normale par la suite. Les taux de phosphatase alcaline ont augmenté au cours de l'étude chez les animaux du groupe à dose élevée, mais sont cependant demeurés dans les valeurs normales pour cette espèce.</p> <p>Les résultats de l'examen macroscopiques post-mortem n'ont rien révélé de particulier. Une hypertrophie de la thyroïde a été observée chez l'un des chiens recevant la dose élevée, mais l'examen histopathologique n'a rien révélé de particulier. Les anomalies histopathologiques généralisées observées étaient sans lien avec le traitement. Toutes les manifestations observées étaient bénignes et sont survenues isolément ou étaient des cas isolés ou étaient présentes autant chez les animaux témoins que chez les animaux traités, aussi n'ont-elles pu être attribuées au médicament.</p>
Chien**	Orale (à même l'alimentation)	Témoins (alimentation seulement), 30 ou 60 / 9 mois	Un des animaux du groupe témoin est décédé au cours du premier mois et a été remplacé. Aucune anomalie clinique ni signe d'intolérance gastrique n'ont été observés chez les animaux recevant l'amiodarone. Le poids corporel et la consommation de nourriture n'ont pas été affectés. Une hypercholestérolémie dose-dépendante a été observée, qui constitue la seule anomalie significative des paramètres biochimiques. Les examens macroscopiques et histologiques n'ont révélé que des lésions accidentelles, probablement secondaires à une maladie intercurrente. Aucune différence appréciable n'a été observée entre le poids des organes des animaux traités et celui des animaux témoins.
Porc*	Oral (à même l'alimentation)	Témoins (alimentation seulement), 10, 20, 50 ou 150 / 3 mois	Les signes de toxicité observés à la dose de 150 mg/kg comprenaient entre autres l'ataxie, l'hypertonie et l'absence de gain pondéral ; l'appétit n'a pas été modifié. Après un mois et demi, deux animaux recevant des doses élevées sont décédés au cours du prélèvement

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
			<p>sanguin. Seules une gastrite et une ulcération gastrique ont été observées à l'autopsie. Après deux mois et demi, les deux derniers porcs recevant des doses élevées ont été sacrifiés <i>in extremis</i>. L'autopsie n'a cependant rien révélé de particulier. Aucun autre décès n'a été observé. Dans les autres groupes, les animaux traités n'ont pas présenté de signes d'intoxication et leur gain pondéral était comparable à celui des animaux témoins. En raison du décès de deux animaux lors d'un premier prélèvement sanguin et de la médiocre santé des deux derniers, aucun test sanguin n'a été effectué chez les animaux du groupe recevant la dose élevée. Les résultats étaient dans les limites de la normale chez tous les autres animaux. La valeur de plusieurs des paramètres cliniques observée chez les animaux traités était semblable à celle observée chez les témoins.</p> <p>Hormis les cas de gastrite et d'ulcère observés chez les animaux ayant reçu 150 mg/kg, aucune autre lésion macroscopique n'a été attribuée à l'administration du médicament. Un cas de gastrite a également été observé chez l'un des animaux témoins. Sur le plan histologique, les doses de 10, 20 et 50 mg/kg n'ont produit aucun effet toxique sur les organes examinés. Des lésions hépatiques et un dysfonctionnement endocrinien (hypophyse, thyroïde et surrénales) ont été observés chez les porcs ayant reçu 150 mg/kg pendant 2,5 mois. Dans le foie, ces lésions se caractérisaient par une désorganisation du parenchyme, une nécrose focale, une sclérose des espaces interlobulaires et la présence de macrophages à pigmentation brune dans les espaces interstitiels. En ce qui concerne le système endocrinien, le cortex surrénalien présentait des lymphocytes en grappes ainsi que des foyers hémorragiques, principalement dans la zone fasciculée. Des signes d'hyperfonctionnement ont été observés dans les zones glomérulée et fasciculée. En ce qui concerne la thyroïde, la présence de nombreuses cellules folliculaire de taille supérieure à la normale et au cytoplasme vacuolaire a fait supposer une augmentation de l'activité de la glande. L'hypophyse d'un des porcs ayant reçu 150 mg/kg contenait des cellules basophiles plus nombreuses et plus grandes que la normale.</p>
Porc*	Oral (à même l'alimentation)	Témoins (alimentation seulement), 50 / 10 mois	Aucun décès ni comportement anormal ou signe clinique de toxicité n'ont été observés. Le gain pondéral était semblable chez les animaux traités et les animaux témoins. Aucune anomalie n'a été notée dans les résultats des examens hématologiques, la biochimie clinique, les examens ophtalmologiques et les observations macroscopiques.

*Administration du médicament 5 jours/semaine.

** Race non mentionnée dans le compte rendu.

#Le traitement a été suivi d'un sacrifice séquentiel de 7 animaux les jours 11, 18, 25, 67 et 121 de l'étude.

TABLEAU 13 – AMIODARONE ORALE : ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE / ÉTUDES SUR LE POUVOIR CARCINOGÈNE

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
Souris / BGC3F1	Oral (gavage)	0, 5, 16, 50 / 20 mois	<p>Aucun effet attribuable au médicament n'a eu d'incidence sur le taux de mortalité. Les manifestations cliniques défavorables consistaient principalement en des traumatismes génito-urinaires consécutifs à une querelle entre mâles occupant la même cage en des néoplasmes palpables. Une légère augmentation du gain pondéral et de la consommation de nourriture a été observée chez les mâles traités, mais au cours des premiers mois seulement ; cet effet n'était pas associé à la dose.</p> <p>Une augmentation dose-dépendante du poids de la thyroïde a été observée chez les animaux des deux sexes. Une hypertrophie thyroïdienne a été constatée à l'examen macroscopique. À l'examen histopathologique, une augmentation dose-dépendante de la fréquence et du degré d'hyperplasie de la thyroïde a été observée chez les animaux traités. Toutefois, les seules tumeurs thyroïdiennes diagnostiquées étaient des adénomes folliculaires chez un seul des animaux témoins et chez 4 animaux du groupe à dose élevée ; ceux-ci se situaient dans la gamme des valeurs normales pour cette espèce à cet âge. Aucune autre altération associée au traitement, néoplasique ou non, n'a été observée. Les autres tumeurs diagnostiquées étaient de celles qui surviennent spontanément chez la souris. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de ces tumeurs ni de modification de leurs caractéristiques biologique chez les animaux traités par rapport aux témoins. En outre, les frottis des prélèvements sanguins effectués pendant l'autopsie n'ont révélé aucun effet associé au traitement.</p>
Rat / Sprague-Dawley CD	Oral (gavage)	0, 5, 16, 50 / 104 semaines	<p>Aucun effet sur la mortalité n'a été observé. L'administration de 16 et 50 mg/kg par jour aux mâles et aux femelles a provoqué des effets mineurs, ceux-ci entres autres : salivation immédiate après l'administration de la dose, coloration du pelage/réduction du toilettage, dodelinement des avant-pieds, diminution de la consommation de nourriture, réduction du gain pondéral, diminution de la numération érythrocytaire et hausse de la phosphatase alcaline et du taux de cholestérol. Légère augmentation du poids du foie des mâles ayant reçu 50 mg/kg par jour.</p> <p>Ont été observés à l'examen final une augmentation de la fréquence de foyers pâles dans les poumons de tous les mâles traités et des femelles ayant reçu 16 ou 50 mg/kg par jour, une augmentation de la fréquence d'hypertrophie de la thyroïde chez tous les mâles traités, une augmentation de la fréquence de masses dans le foie des mâles ayant reçu 50 mg/kg par jour, et une fréquence légèrement supérieure de masses dans le pancréas des mâles traités. Une légère augmentation du poids du foie et une augmentation marquée de celui de la thyroïde ont été observées chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg par jour.</p> <p>La fréquence d'altérations néoplasiques de la thyroïde (tumeurs folliculaires) a augmenté chez tous les groupes traités. Ces altérations étaient, dans l'ensemble, statistiquement significatives chez tous les groupes de mâles, mais seulement aux doses de ≥ 16 mg/kg par jour chez les femelles. Les modifications non néoplasiques comprenaient des altérations de la thyroïde à toutes les doses et des lésions pulmonaires chez tous les groupes de mâles traités ainsi que chez les femelles ayant reçu 16 ou 50 mg/kg par jour. Des altérations des ganglions lymphatiques ont été observées chez les mâles et les femelles ayant reçu 16 ou 50 mg/kg par jour, et des lésion générales et thymiques, chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg par jour.</p>

TABLEAU 14 – AMIODARONE ORALE : ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
Chien / Beagle	Oral (gavage)	0, 12,5, 25, 50, 100 / 12 mois, plus période de récupération de 3 mois	<p>Mortalité et signes cliniques défavorables (troubles de l'équilibre et de la locomotion, vomissements, diarrhée, tremblements) ont été observés aux doses \geq 25 mg/kg par jour. L'ECG des animaux ayant reçu 50 ou 100 mg/kg par jour présentait des altérations. Une dyslipidose, caractérisée par la présence de cellules spumeuses a été observée dans les ganglions lymphatiques et les poumons aux doses \geq 25 mg/kg par jour. Dans les poumons, ces lésions ont semblé être totalement réversibles 3 mois après l'interruption du traitement à 25 mg/kg par jour. La dyslipidose pourrait être associée à une augmentation du cholestérol total et des esters du cholestérol (sans modification du rapport entre les deux), accompagnée d'une augmentation modérée, mais variable, des triglycérides et des phospholipides. Un syndrome de malabsorption a été observé chez certains des animaux recevant 100 mg/kg par jour. Ce syndrome se caractérisait par de la diarrhée, des vomissements, de l'anorexie, une perte de poids et une atrophie partielle ou subtotale des villosités du jéjunum, accompagnée de cellules spumeuses, observée à l'examen histologique.</p> <p>Les modifications de la fonction thyroïdienne étaient caractérisées par une augmentation de la T_4 aux doses \geq 25 mg/kg par jour, sans variation des taux de T_3 ou du poids de la glande. Aucune altération pathologique attribuable au traitement n'a été observée dans cet organe. L'augmentation de la T_4 s'est révélée réversible à la fin de la période de récupération. Quelques effets indésirables mineurs, comme une cholestase, et quelques modifications non spécifiques, telles que la régression ou la disparition du thymus, une amyotrophie et une modification de la spermatogenèse ont également été notés chez les mâles aux doses de 50 et de 100 mg/kg par jour.</p>

Toxicité pour la reproduction

Des études de toxicologie sur la reproduction ont été effectuées par administration orale aussi bien qu'intraveineuse. L'amiodarone a été administrée par gavage 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 pouvoir mutagène a été évalué dans les études sur la préparation orale.

TABLEAU 15 – AMIODARONE ORALE : ÉTUDES DES EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
Souris / NMRI	Oral (gavage)	0 (témoins), 5, 50 ou 100 / Du 1 ^{er} au 15 ^e jour de la gestation	Le traitement médicamenteux n'a pas entraîné de malformations fœtales chez les souriceaux, mais une réduction dose-dépendante manifeste de la taille de la portée due à une augmentation du nombre de résorptions a été observée. On en a conclu que l'amiodarone était embryotoxique chez la souris. Étant donné qu'aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé dans cette étude, on ne peut se prononcer sur l'association entre la toxicité maternelle et la toxicité fœtale.
Souris / Charles River	Oral (gavage)	0 (témoins), 5, 50 ou 100 / Du 1 ^{er} au 16 ^e jour de la gestation ; 50 mg/kg dans un groupe additionnel / Du 6 ^e au 16 ^e jour de la gestation	L'administration de l'agent (50 mg/kg) du 6 ^e au 16 ^e jour de la gestation ne semble pas avoir eu d'effet toxique sur les fœtus. Le produit n'a pas entraîné de réduction du nombre d'implantations ni de malformations fœtales aux doses de 5, 50 ou 100 mg/kg administrées du 1 ^{er} au 16 ^e jour de la gestation. Aucun effet tératogène chez la souris n'a été observé au cours de cette étude.
Rat / OFA Sprague-Dawley	Oral (gavage)	Témoins (excipient), 10, 30, 60 ou 90 / Mâles : 64 jours avant l'accouplement, puis pendant toute la durée de l'accouplement Femelles : 64 jours avant l'accouplement, puis pendant toute la durée de l'accouplement, de la gestation, et jusqu'au 21 ^e jour du post-partum (fin)	Aucun effet sur la survie de la génération F_0 , ni sur les observations cliniques ou celles du post-partum n'a été observé. Les femelles ayant reçu 60 mg/kg ont accusé une légère diminution du gain pondéral corporel à partir de la 8 ^e semaine, et dans le cas de celles recevant 90 mg/kg, cette diminution a duré tout au long de la période d'accouplement et de gestation. Cette diminution peut avoir été la conséquence d'une réduction significative du poids et de la taille de la portée de ces groupes. Les mâles recevant la dose la plus élevée ont présenté une baisse minimale du gain pondéral. La consommation de nourriture était comparable dans l'ensemble des groupes. Le traitement n'a pas eu d'effet sur la cyclicité de l'oestrus ni sur l'intervalle avant le coït. L'indice de fécondité a cependant accusé une baisse significative chez les animaux du groupe recevant 90 mg/kg.

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
			<p>Hormis qu'une femelle du groupe recevant 60 mg/kg soit morte subitement après avoir donné naissance à 9 foetus vivants, le traitement n'a eu aucun effet nuisible sur la parturition. Au cours de l'allaitement, le gain pondéral moyen des femelles recevant la dose la plus élevée a considérablement diminué durant les 10 premiers jours, mais il était normal dans les autres groupes.</p> <p>Aucune anomalie associée au médicament n'a été observée chez la descendance. La viabilité postnatale a été réduite dans le groupe sous 90 mg/kg. La croissance et le développement fonctionnel des rejets étaient semblables dans tous les groupes, à l'exception de celui recevant 90 mg/kg, dans lequel le gain pondéral de la progéniture a accusé une forte diminution du 1^{er} au 10^e jour du post-partum, mais non par la suite.</p> <p>Aucune anomalie associée au traitement n'a été observée à l'autopsie finale des adultes et des rejets n'ayant pas été choisis pour la poursuite de l'étude.</p> <p>Le développement fonctionnel des sens spéciaux (ouïe et vue) et des réflexes des petits était comparable dans tous les groupes traités et dans le groupe témoin, de même que le gain pondéral à partir du 40^e jour et le cycle œstral du 80^e au 100^e jour du post-partum.</p>
Rat / Wistar	Oral (gavage)	Témoins (eau), 200 / Du 1 ^{er} au 21 ^e jour de la gestation	<p>L'examen physique des femelles sous traitement médicamenteux a révélé des effets défavorables (pelage, morne, hérissé et terne) ainsi qu'une diminution du gain pondéral. Une conjonctivite et une suppuration nasale sanguinolente ont été observées chez plusieurs des rats traités. Six des trente rats traités sont morts au cours de l'étude. Une macération des viscères abdominaux et une grave entérite ont été observées chez ces animaux. Mortalité mise à part, le pourcentage d'accouplements réussis était comparable dans le groupe traité et le groupe témoin.</p> <p>Une embryotoxicité a été associée au traitement (200 mg/kg), le nombre de résorptions (exprimé en pourcentage de grossesses ou d'implantations) ayant significativement augmenté dans le groupe de traitement, par rapport au groupe témoin. Une augmentation du pourcentage de femelles ayant des foetus affligés de déformations majeures a été observée dans les groupes de traitement, de même qu'une augmentation du pourcentage de foetus présentant une malformation majeure. Compte tenu cependant du nombre restreint de portées viables provenant des rates traitées, aucune conclusion ne peut être tirée eu égard au potentiel tératogène du produit. Le poids moyen des foetus du groupe traité était également légèrement inférieur à celui des foetus du groupe témoin.</p>
Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0 (témoins, eau), 10, 30 ou 90 / 64 jours avant l'accouplement, puis durant l'accouplement et du 1 ^{er} au 19 ^e jour de la gestation (femelles seulement)	<p>Avant l'accouplement, les animaux traités n'ont présenté aucune modification du comportement, de la consommation de nourriture ou du cycle œstral. Le gain pondéral moyen des femelles recevant 90 mg/kg a accusé une légère baisse. Bien que sept décès soient survenus durant la période précédant l'accouplement, aucun n'a été considéré comme associé au traitement par l'amiodarone.</p> <p>Bien que la différence ne fût pas significative, la période d'accouplement a eu tendance à être plus courte chez les groupes traités que chez le groupe témoin. Une augmentation significative du nombre d'accouplements stériles a été observée dans le groupe recevant 90 mg/kg.</p> <p>La diminution du nombre de corps jaunes et d'implantations chez les mères du groupe recevant la dose la plus élevée peut expliquer en partie la baisse du taux de fécondité. Etant donné que les résorptions ont entraîné une perte totale de la portée chez une ou deux mères de chaque groupe de traitement, mais que cet effet ne s'est pas produit dans le groupe témoin, le pourcentage de résorptions fœtales était plus élevé dans les groupes de traitement que dans le groupe témoin. Déduction faite de ces pertes totales de portées, aucune augmentation significative du nombre de résorptions fœtales n'a été observée dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.</p> <p>Aucun effet tératogène n'a été observé. Le nombre de foetus présentant une anomalie mineure (ossification incomplète dans la plupart des cas) était significativement plus élevé dans les groupes traités que dans le groupe témoin. Toutefois, ces anomalies mineures étaient surtout dues à</p>

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0 (témoins, excipient), 10, 30 ou 90 / Du 14 ^e jour de la gestation jusqu'au jour 21 du post-partum	<p>un retard de croissance foetale — phénomène réversible — et ne constituent pas un indice d'effet tératogène véritable. On en a donc conclu que l'amiodarone est dépourvu de potentiel tératogène chez le rat.</p> <p>Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé et aucun rat n'est décédé. Une diminution du gain pondéral moyen a été observée à partir du 16^e jour de la gestation dans le groupe recevant 90 mg/kg. Aucune différence de gain pondéral n'a été observée durant l'allaitement. La durée de la gestation n'a pas changé et l'amiodarone n'a pas eu d'effet sur la parturition. Le rapport moyen taille de la portée vivante/sexe observé dans les groupes de traitement était comparable à celui observé dans le groupe témoin. Une réduction significative (-18 % p/r aux témoins) du poids moyen des foetus a été observée, mais seulement dans le groupe sous 90 mg/kg. Cette différence s'est accentuée les 4^e et 10^e jours de la vie néonatale (-29 % et -31 % respectivement), mais elle est demeurée stable par la suite. Bien que le nombre de petits nés de femelles traitées dans ce groupe fut le même que dans le groupe témoin, le taux de mortalité néonatale était plus élevé. Un tiers des rejetons de cette dernière progéniture est décédé entre la naissance et le 4^e jour, et le reste, entre le 5^e jour et le sevrage.</p> <p>L'autopsie n'a révélé aucune anomalie reliée à l'ingestion du médicament chez aucun des petits sacrifiés le 21^e jour. Une agénésie de la patte arrière droite a été observée chez l'un des petits du groupe recevant 10 mg/kg, lequel présentait également une queue plus courte que la normale.</p>
Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0 (témoins, eau), 5, 50 ou 100 / Du 1 ^{er} au 15 ^e jour de la gestation	Le traitement médicamenteux n'a eu aucun effet toxique sur les foetus des rates ayant reçu ≤ 100 mg/kg. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sous traitement et les groupes non traités quant au rapport entre le nombre de foetus vivants à terme et le nombre d'implantations. Aucun des foetus examinés ne présentait de malformations externes non plus que d'anomalies microscopiques ou squelettiques.
Lapin / Lièvre belge	Oral (gavage)	0 (témoins, eau), 5, 50 ou 100 / Du 1 ^{er} au 18 ^e jour de la gestation	Ni le nombre d'implantations, ni le nombre de foetus vivants observés au moment du sacrifice n'ont semblé varier entre les groupes de traitement et le groupe témoin. Le nombre de résorptions était plus élevé dans les groupes traités aux doses faible et moyenne que dans le groupe témoin, mais il était plus faible dans le groupe sous dose élevée. Le traitement médicamenteux n'a pas altéré la fécondité des animaux. L'examen des foetus n'a fait ressortir aucune malformation.

TABLEAU 16 – ÉTUDES SUR LE POUVOIR MUTAGÈNE

Étude	Système	Concentration	Conclusions
Test d'Ames	<i>S. typhimurium</i> Souche : TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	Non identifiée	Aucun signe de mutagénicité n'a été observé, en présence comme en l'absence d'activation (S9).
Induction de la lysogénie	Souches bactériennes : GY5027 GY4015	Non identifiée	Aucune augmentation de lyse spontanée n'a été observée en concentrations avoisinant les niveaux toxiques (env. 100 µg/boîte de Pétri).
Test des micronoyaux	Souris / Charles River	50, 100 225 mg/kg (chaque animal a reçu 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 17 – AMIODARONE INTRA VEINEUSE : ÉTUDES DES EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Animal/souche	Mode d'administration	Posologie (mg/kg/jour) / Durée	Observations
Rat / CD [®] BR	IV (Perfusion)	0 (soluté physiologique), 0 (alimentation d'entretien), 25, 50, 100 / Du 8 ^e au 16 ^e jour de la gestation	<p>Observation d'une corrélation entre, d'une part, l'augmentation de la posologie et de la durée du traitement, et d'autre part, l'augmentation de la fréquence des anomalies physiques mineures reliée au mode d'injection et les anomalies observées à l'autopsie. Diminution du gain pondéral dans le groupe témoin sous alimentation d'entretien ; par comparaison avec ceux de l'un ou de l'autre des groupes témoins, réduction dose-dépendante du gain pondéral des animaux recevant 50 ou 100 mg/kg. Par comparaison avec ceux des deux groupes témoins, diminution de la consommation de nourriture chez les animaux du groupe recevant 100 mg/kg.</p> <p>Augmentation des résorptions et diminution de la taille de la portée et du poids des fœtus à la dose de 100 mg/kg. Retard de l'ossification du sternum et des métacarpiens à 100 mg/kg ; cet effet, réversible, a été associé à la réduction du poids corporel des fœtus à cette posologie. Le tissu thyroïdien fœtal paraissait normal dans tous les groupes.</p> <p>Compte tenu de la réduction du gain pondéral et de la consommation de nourriture à la dose de 100 mg/kg, le NTEL maternel a été évalué à 50 mg/kg. Compte tenu des résorptions, de la réduction de la taille des portées vivantes et du poids des fœtus ainsi que de l'ossification tardive du sternum et des métacarpiens, le NTEL sur le développement a été établi à 50 mg/kg.</p>
Lapin / Dutch	IV	0, 5, 10 et 25 / Du 8 ^e au 16 ^e jour de la gestation	<p>Aucune modification associée au médicament n'a été observée au cours de l'étude relativement au comportement des mères ou à leurs poids. L'unique signe de toxicité maternelle observé consistait en une augmentation de la mortalité, statistiquement significative à la dose élevée. Le nombre de décès dans le groupe témoin et les groupes à doses faible, moyenne et élevée, a été de 1, 3, 5 et 8 animaux respectivement. L'autopsie a révélé une dégénérescence hépatique chez les lapins du groupe témoin, une bronchopneumonie chez ceux du groupe à dose faible, et une bronchopneumonie accompagnée d'une péritonite et d'une entérite chez ceux des groupes à doses moyenne et élevée. Diminution significative du poids moyen des fœtus des groupes ayant reçu les doses faible et moyenne. Des signes notables d'embryotoxicité ont été observés aux doses de 10 et de 25 mg/kg. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée dans le nombre d'anomalies congénitales mineures, et aucune anomalie majeure n'a été notée.</p>

IV = Administration intraveineuse

RÉFÉRENCES

1. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI, et al. Effect of long term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *Am J Med* 1985; 7:443-50.
2. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. *J Clin Invest* 1976; 58:255-9.
3. Cairns AJ, Connolly JS, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349:675-82.
4. Connolly S, et al (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators). Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350:1417-24.
5. Duane PG, Rice KL, 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.
6. Fabre G, Julian B, Saint-Aubert B, Joyeux H, Berger Y. Evidence for CYP3A-mediated N-deethylation of amiodarone in human liver microsomal fractions. *The Amer Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Drug Metal Dispos* 1993; 21(6):978-985.
7. Falik R, Flores BT, Shaw L, Gibson GA, Josephson ME, Marchlinsk FE. Relationship of steady-state serum concentrations of amiodarone and desethylamiodarone to therapeutic efficacy and adverse effects. *Am J Med* 1987; 82:1102-08.
8. Feiner LA, Younge BR, Kazmier FJ, Stricker BH, Fraunfelder FT, Optic neuropathy and amiodarone therapy. *Mayo Clinic Proceed* 1987; 62:702-17.
9. Finerman WB, Hamer A, Peter T, et al. Electrophysiologic effects of amiodarone therapy in patients with ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1982; 104:987-96.
10. Flaker CG, Alpert MA, Webel RR, et al. Amiodarone and sustained ventricular arrhythmias: statistical evidence of drug effectiveness. *Am Heart J* 1985; 110:371-6.
11. Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, et al. Amiodarone: Clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug refractory arrhythmias. *Circulation* 1983;68:88-94.
12. Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD, Cartwright J Jr, Chasen MH. Amiodarone pulmonary toxicity: a multidisciplinary review of current status. *Southern Med J* 1993; 86:67- 77.
13. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:1061-9.

14. Garson A, Gillette P, McVey P, et al. Amiodarone treatment of critical arrhythmias in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:749-55.
15. Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone: an overview of its pharmacological properties, and a review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992; 43:69-110.
16. Gittinger JW, et al. Papillopathy caused by amiodarone. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:349-51.
17. Green HL, et al. The efficacy of amiodarone in the treatment of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31:319-54.
18. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert JS. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation* 1983; 67(6):1347-55.
19. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions and updates. 6th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989, p.2.
20. Harris L, Roncucci R, editors. Amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, clinical effects, Paris: MEDSI, Medicine and Sciences Internationales, 1986.
21. Harris L, McKenna WJ, Holt DW, et al. Renal elimination of amiodarone and its desethyl metabolite. *Postgrad Med J* 1983; 59:440-2.
22. Harris L, et al. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983; 106:916.
23. Harrison RF, Elias E. Amiodarone-associated cirrhosis with hepatic and lymph node granulomas. *Histopathology* 1993; 22:80-2.
24. Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, et al. Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1981; 305:539-45.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas P, et al. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepato-gastroenterol* 1991; 38:71-4.

29. Kay GN, et al. Fatal postoperative amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Cardiol* 1988; 62:490-2.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Kupferschmid JP, et al. Amiodarone-induced complications after cardiac operation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thoracic Surg* 1989; 48:359-64.
34. Laurent M, Betremieux P, Biron Y, LeHelloco A. Neonatal hypothyroidism after treatment by amiodarone during pregnancy. *Am J Cardiol* 1987; 60(10):942.
35. Leak D, Eydt JN. Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. *Arch Intern Med* 1979; 139:425-8.
36. Lee TH, Friedman PL, Goldman K, et al. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am Heart J* 1985; 109:163-4.
37. Liberman BA, et al. Anaesthesia and amiodarone. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:629-37.
38. 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.
39. Lohman JJHM, et al. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33:645-646.
40. Lopez A, Lopez AM, Jimenez SF, et al. Acute intracranial hypertension during amiodarone infusion. *Crit Care Med* 1985; 13:688-9.
41. Martin WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11:131-8.
42. Mitchell LB, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation: time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects. *Circulation* 1989; 80:34-42.
43. 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.

44. 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.
45. Morady F, et al: Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 51: 156-159, 1983.
46. 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.
47. Morelli S, Guido V, Marziio P, et al: Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991;78:291-4.
48. 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.
49. Murphy MT. What internist should know about amiodarone. *Cleveland Clin. J Med* 1998; 65:159-66.
50. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung: Pathologic findings in clinical toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18:349-54.
51. Nattel S, Talajic M, Fermini B, Roy D. Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationship between them. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3:266-80.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Schwartz A, Shen E, Morady R, et al. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone in patients with depressed left ventricular function and recurrent ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983; 106:848-56.

58. 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.
59. Singh BN. Amiodarone: The expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin. Cardiol*; 1997; 20; 608-18.
60. Tatro D, *Drug Interaction Facts. Facts and Comparisons*; 2001; 20-22.
61. Touboul P, Atallah G, Kirkorian G. Effect of intravenous amiodarone in patients with intraventricular conduction disorders. *Eur Heart J* 1982; 3:546-52.
62. 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.
63. Van Dyck M, et al. Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery ? *Acta Anaesthesiologica Belg* 1988; 39:3-10.
64. Vrobel TR, Miller PE, Mostow ND, Rakita L. A general overview of amiodarone toxicity: Its prevention, detection and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31:393-426.
65. Zarembski D, et al. Impact of rifampin on serum amiodarone concentrations in a patient with congenital heart disease. *Pharmacotherapy* 1999; 19(2):249-251.
66. Monographie de Cordarone[®], comprimés à 200 mg. T.M. Sanofi-Synthelabo, Pfizer Canada Inc., Licensee. Kirkland (Québec), Canada. Numéro de contrôle : 189723 Date de révision : 18 février 2016.
67. A comparative two-way, single-dose bioavailability study of amiodarone 200 mg tablets in fasting volunteers. Essai terminé le 29 août 2014. Données internes de Teva Canada Limitée.
67. A comparative two-way, single-dose bioavailability study of amiodarone 200 mg tablets in fed volunteers. Essai terminé le 13 janvier 1997. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-AMIODARONE
(Comprimés de chlorhydrate d'amiodarone)
200 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-AMIODARONE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-AMIODARONE. 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 certains rythmes cardiaques anormaux (arythmies).

Les effets de ce médicament :

- Votre médecin vous a prescrit TEVA-AMIODARONE afin de rétablir votre rythme cardiaque ou de le maintenir à la normale.

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

- Ne prenez pas TEVA-AMIODARONE si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de cette préparation (voir la liste complète ci-dessous). En cas d'allergie ou d'effets secondaires graves ou inhabituels, communiquez **immédiatement** avec votre médecin.
- Ne prenez pas TEVA-AMIODARONE si vous souffrez d'hépatite, d'un trouble de la thyroïde ou d'une maladie pulmonaire.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient actif des comprimés TEVA-AMIODARONE est le chlorhydrate d'amiodarone. Chaque comprimé en renferme 200 mg.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés TEVA-AMIODARONE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium (contient de l'hydroxyde d'aluminium et du rouge n° 40), amidon pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, polysorbate 80, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

Les formes posologiques sont :

TEVA-AMIODARONE est offert sous forme de comprimés contenant 200 mg de chlorhydrate d'amiodarone

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Compte tenu de ses effets toxiques importants, TEVA-AMIODARONE ne doit être utilisé qu'en cas d'indication certaine chez les patients dont les arythmies menacent le pronostic vital.
- Une fibrose pulmonaire (cicatrisation permanente des poumons) potentiellement mortelle peut survenir durant le traitement.
- Comme les autres antiarythmiques, TEVA-AMIODARONE peut entraîner des battements cardiaques irréguliers ou aggraver une arythmie préexistante.
- Les lésions hépatiques sont fréquentes avec le chlorhydrate d'amiodarone et, bien qu'elles soient habituellement bénignes, elles peuvent parfois s'avérer sérieuses, voire mortelles.

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser TEVA-AMIODARONE si :

- vous souffrez d'hépatite ou avez un trouble de la thyroïde ou un problème pulmonaire ;
- vous allaitez, vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ;
- vous prévoyez subir une opération chirurgicale ;
- vous êtes allergique à ce médicament, à l'un ou l'autre de ses ingrédients ou aux constituants du contenant ;
- vous prenez d'autres médicaments (voir la section INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT).

Précautions à prendre pendant le traitement par TEVA-AMIODARONE

Si vous éprouvez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous ou tout autre effet secondaire, consultez votre médecin, car il se peut que la dose doive être ajustée.

- TEVA-AMIODARONE peut aggraver une arythmie préexistante ou provoquer de nouvelles arythmies.
- Une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie (libération d'une quantité trop élevée ou insuffisante d'hormones thyroïdiennes dans le sang par la glande thyroïde) peuvent survenir pendant le traitement par TEVA-AMIODARONE ou peu après.
- L'une des complications les plus graves du traitement par TEVA-AMIODARONE est la toxicité pulmonaire, qui se caractérise par une cicatrisation ou une inflammation des poumons, et dont les symptômes cliniques comprennent la toux et un essoufflement progressif, accompagnés d'une perte de poids et de faiblesse.
- Le chlorhydrate d'amiodarone provoque une photosensibilité chez environ 10 % des patients. L'application d'un écran solaire ou le port de vêtements protecteurs peuvent offrir une certaine protection chez les patients qui éprouvent cet effet. Certains patients sous traitement prolongé ont signalé un changement de couleur de la peau, qui est devenue d'un bleu tirant sur le gris après exposition au soleil. La pigmentation s'estompe graduellement une fois le traitement interrompu, mais cela peut prendre plusieurs années. Le risque peut être

plus élevé chez les patients au teint clair ou chez ceux qui s'exposent beaucoup au soleil ; en outre, il peut être associé à la dose cumulative comme à la durée du traitement.

- Cécité ou autres troubles visuels, comme des halos ou une vue brouillée.
- Symptômes de lésions nerveuses (neuropathie périphérique), tels que douleur, sensation de brûlure ou engourdissement.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin et à votre pharmacien quels sont les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits en vente libre ou non, ou encore d'herbes médicinales.

Les médicaments qui peuvent interagir avec TEVA-AMIODARONE comprennent les agents suivants :

Antifongiques azolés	Cholestyramine
Bêtabloquants (p. ex. propranolol)	
Antagonistes du calcium (p. ex. vérapamil)	
Antagonistes du calcium (p. ex. vérapamil)	
Hypocholestérolémiant (p. ex. simvastatine, atorvastatine)	
Cimétidine	Cyclosporine
Dabigatran	Digitaliques
Digoxine	Disopyramide
Fentanyl	Flécaïnide
Fluoroquinolones	Lidocaïne
Macrolides antibiotiques	Phénytoïne
Procaïnamide	Inhibiteurs de la protéase (p. ex.
Quinidine	indinavir
Sofosbuvir (seul ou en association avec un autre antiviral contre l'hépatite C, comme le daclatasvir, le siméprévir ou le lédirasvir)	
Warfarine	

Le jus de pamplemousse et les préparations à base de millepertuis peuvent également interagir avec TEVA-AMIODARONE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

- Il est très important que vous preniez TEVA-AMIODARONE exactement selon les instructions du médecin.
- Ne modifiez jamais votre dose de TEVA-AMIODARONE, que ce soit à la hausse ou à la baisse, sauf sur recommandation du médecin.
- Dose de charge : En temps normal, 800 à 1600 mg/jour pendant 1 à 3 semaines (parfois plus longtemps). Dose d'entretien : En temps normal, 600 à 800 mg/jour pendant 1 mois, puis 200 à 400 mg/jour (parfois 600 mg/jour) par la suite.
- Les comprimés TEVA-AMIODARONE peuvent être pris en une seule dose quotidienne ou, dans le cas des patients qui présentent une intolérance gastro-intestinale grave, en deux doses quotidiennes.

Surdosage :

Que faire en cas de surdosage?

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous prenez soin avez pris une dose trop élevée de TEVA-AMIODARONE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, ne tentez pas de vous rattraper en prenant deux fois plus de comprimés la fois suivante. Continuez simplement à prendre votre médicament selon votre horaire habituel et efforcez-vous de ne plus oublier de dose.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

- La prise de TEVA-AMIODARONE peut entraîner des effets indésirables.

D'après l'expérience nord-américaine sur l'administration chronique de chlorhydrate d'amiodarone, il semble que les effets indésirables associés à cet agent soient très fréquents, car environ 75 % des patients qui prennent 400 mg ou plus par jour en éprouvent. Les effets les plus graves associés au traitement par le chlorhydrate d'amiodarone concernent les poumons, le cœur (irrégularités cardiaques) et le foie (inflammation). Les symptômes évocateurs d'une inflammation ou de lésions cicatricielles des poumons comprennent un essoufflement progressif, de la toux, de la faiblesse et une perte de poids. Les symptômes évocateurs d'une irrégularité des battements cardiaques sont entre autres l'évanouissement, les étourdissements, la sensation d'avoir la tête légère, la faiblesse et la douleur thoracique.

Il est très probable que votre médecin effectue des prises de sang, afin de vérifier votre fonction hépatique. Les symptômes suivants peuvent être un signe que le foie fonctionne mal : nausées et vomissements prolongés, douleur abdominale ou changement de couleur de la peau.

Parmi les autres symptômes, moins fréquents, ayant entraîné l'interruption du traitement, mentionnons les troubles de la vue, une réaction de la peau au soleil, le bleuissement de la peau, l'eczéma, l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie.

Bien qu'on observe parfois des cas d'hypotension (pression sanguine faible), cette réaction est peu fréquente (moins de 1 % des cas) durant le traitement par le chlorhydrate d'amiodarone.

L'administration chronique (c.-à-d. pendant une période prolongée) de chlorhydrate d'amiodarone peut, dans de rares cas, entraîner l'apparition de lésions des nerfs (neuropathie périphérique) susceptibles de disparaître une fois le traitement interrompu, mais la résolution est lente et incomplète (voir **Précautions à prendre pendant le traitement par TEVA-AMIODARONE**).

Si vous éprouvez l'une ou l'autre des réactions indiquées dans le tableau ci-dessous pendant la prise de TEVA-AMIODARONE, consultez votre médecin immédiatement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : MESURES À PRENDRE		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
Tremblements/mouvements involontaires anormaux, manque de coordination, démarche anormale, étourdissements		✓
Bleuissement 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)		✓
Faible tension artérielle (épisodes d'évanouissement, étourdissements marqués)		✓
Essoufflement, douleur thoracique, battements cardiaques irréguliers ou qui s'emballent	✓	
Troubles hémorragiques (contusions excessives, tendance à saigner facilement [p. ex. pendant le brossage des dents])	✓	
Troubles de la vue (halos, vue brouillée), diminution de la vue	✓	
Vomissements, douleur abdominale, diarrhée	✓	
Dermatite due au soleil/photosensibilité (peau devenant sensible à la lumière)	✓	
Paresthésie (sensation de picotement, de brûlure, peau cartonnée) et neuropathie périphérique motrice et sensorielle (p. ex. faiblesse musculaire)	✓	
Perturbations cognitives (p. ex. confusion, incapacité de se concentrer)	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
Problèmes de foie (p. ex. jaunissement de la peau ou des yeux, douleur abdominale ou vomissements)	✓	
Alopécie (chute des cheveux)	✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-AMIODARONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez le flacon fermé hermétiquement.
- Conservez-le entre 15 °C et 30 °C.
- Rangez-le à l'abri de la lumière.
- Gardez-le hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

SOUVENEZ-VOUS : Ce médicament vous a été prescrit pour

votre usage personnel. Ne le partagez donc jamais avec quiconque. Si vous avez d'autres questions à son sujet, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-AMIODARONE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), ou en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :
Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com
Télécopieur : 1-416-335-4472

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 6 décembre 2021