

Chlorhydrate d'Amiodarone pour injection
Antiarythmique

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	Liquide 50 mg/mL	Alcool benzyle, NF Polysorbate 80, NF <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

Seuls les médecins chevronnés dans l'emploi de toutes les modalités disponibles en traitement d'épisodes récurrents d'arythmies ventriculaires potentiellement mortelles et ayant un accès (direct ou par renvoi) à de telles modalités ainsi qu'au matériel de surveillance approprié, y compris électrocardiographie continue et techniques d'électrophysiologie en milieu hospitalier et ambulatoire, devraient avoir recours à l'amiodarone. En raison de la nature gravissime des arythmies traitées, des risques d'interactions avec les traitements antérieurs et de l'exacerbation potentielle des arythmies, le traitement par amiodarone devrait être amorcé à l'hôpital.

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

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

CONTRE-INDICATIONS

Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un de ses constituants, y compris l'iode. Il est également contre-indiqué chez les patients présentant un choc cardiogénique, une grave dysfonction du nœud sinusal occasionnant de la bradycardie, un bloc AV du second et du troisième degré, et lorsque des épisodes de bradycardie ont entraîné une syncope (sauf si un stimulateur cardiaque en état de fonctionnement est disponible).

Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'amiodarone est réservé aux patients chez qui le médicament est indiqué en traitement d'arythmies potentiellement mortelles, étant donné que son emploi s'accompagne d'effets toxiques marqués.

L'amiodarone comporte plusieurs effets toxiques potentiellement mortels, dont le plus important est la toxicité pulmonaire (pneumonite d'hypersensibilité ou pneumonite interstitielle ou alvéolaire) qui s'est soldée par une maladie cliniquement manifeste à raison de taux atteignant 10 à 17 % dans certains cas d'arythmies ventriculaires traités avec des doses d'environ 400 mg/jour, ou par une capacité anormale de diffusion asymptomatique chez une proportion beaucoup plus élevée de patients. Une telle toxicité pulmonaire s'avère mortelle dans à peu près 10 % des cas. L'atteinte hépatique est fréquente avec l'amiodarone, mais elle est habituellement bénigne et ne se manifeste que par une anomalie des enzymes hépatiques. Une maladie patente du foie peut toutefois se produire, et dans quelques cas, l'issue a été fatale. À l'instar des autres antiarythmiques, l'amiodarone peut exacerber l'arythmie, notamment en la rendant moins bien tolérée et plus complexe à corriger. Cela s'est produit chez 2 à 5 % des patients de diverses séries, tandis qu'un bloc cardiaque ou une bradycardie sinusale

notable ont aussi été observés dans une proportion de 2 à 5 % des patients. Dans la plupart des cas, chacune de ces manifestations a pu être prise en charge dans un contexte clinique adéquat. Bien que la fréquence de tels événements proarythmiques ne semble pas plus grande avec l'amiodarone qu'avec de nombreux autres agents employés chez cette population, les effets persistent longtemps quand ils se produisent.

Même chez les patients dont le risque de mourir par arythmies est élevé et chez lesquels 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 en recourant d'abord à d'autres agents.

La difficulté d'administrer l'amiodarone de façon sûre et efficace en soi 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 amélioration. 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 inhabituel de devoir réduire la dose ou de mettre fin au traitement. Dans une étude rétrospective portant sur 192 patients atteints de tachycardies ventriculaires, 84 ont nécessité une diminution de la dose, 18 une interruption au moins temporaire à cause d'effets indésirables, et plusieurs auteurs ont fait état d'un taux d'abandon global dû à des réactions indésirables de 15 à 20 %. Le délai de réapparition d'une arythmie potentiellement mortelle après l'arrêt du traitement ou un ajustement posologique est imprévisible et peut varier de quelques semaines à des mois. De toute évidence, le patient court de grands risques durant cette période et peut nécessiter une hospitalisation prolongée. Quand il faut cesser l'amiodarone, la substitution d'un autre antiarythmique est compliquée du fait que la quantité d'amiodarone dans l'organisme évolue de façon graduelle, mais imprévisible. Un problème semblable se pose quand l'amiodarone est inefficace, car une interaction avec un traitement subséquent quelconque est toujours possible.

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

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'amiodarone intraveineux. Cependant, l'amiodarone oral a donné lieu à une augmentation liée à la dose et statistiquement significative de l'incidence des tumeurs de la thyroïde (adénome et/ou carcinome folliculaire) chez le rat. L'incidence de tumeurs de la thyroïde chez le rat a été plus élevée que celle chez les témoins, et ce, même au palier posologique le moins élevé qui fut évalué, c'est-à-dire 5 mg/kg/jour (environ 0,08 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*).

Les études de mutagenicité que l'on a réalisées avec le chlorhydrate d'amiodarone (tests de Ames, du micronoyau et d'induction lysogénique) se sont révélées négatives.

Appareil cardio-vasculaire

Effets proarythmiques/allongement de l'intervalle QT

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

La décision d'administrer l'amiodarone conjointement avec un quelconque autre médicament qui prolonge l'intervalle QTc doit se fonder sur une évaluation minutieuse des risques par rapport aux avantages possibles que pose une telle intervention compte tenu des besoins particuliers de chaque patient.

Il est connu que les fluoroquinolones, les antibiotiques macrolides et les agents azolés occasionnent un allongement de l'intervalle QTc. On a fait état d'un allongement de l'intervalle QTc, avec ou sans torsades de pointes, chez des patients sous amiodarone qui reçoivent en concomitance une fluoroquinolone, un antibiotique macrolide ou un agent azolé.

Une évaluation attentive des risques par rapport aux bienfaits de l'administration de l'amiodarone intraveineux et de l'amiodarone oral est de rigueur chez les patients atteints de dysfonctionnement thyroïdien dû au risque de déclenchement ou d'exacerbation des arythmies chez ces derniers. Chez ceux sous amiodarone intraveineux, la mort peut s'en suivre.

Même chez les patients dont le risque de mourir par arythmies est élevé et chez lesquels 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 en recourant d'abord à d'autres agents.

Bradycardie et bloc AV

Des cas de bradycardie ont été rapportés comme étant une réaction médicamenteuse indésirable chez 4,9 % des patients souffrant de TV/FV potentiellement mortelles, traités par amiodarone intraveineux 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 intraveineux. On n'a observé aucune augmentation de l'incidence de bradycardie ou de bloc AV reliés à la dose lors de ces études.

Quand une bradycardie se manifeste pendant le traitement avec l'amiodarone intraveineux, on devrait diminuer la vitesse de perfusion ou cesser l'administration du médicament. Chez certains sujets, il faut procéder à la pose d'un stimulateur cardiaque. Malgré ces mesures, la bradycardie a évolué graduellement jusqu'à la phase terminale chez 1 patient (< 1 %) lors d'études cliniques contrôlées. Dans le cas des patients ayant une prédisposition connue à la bradycardie ou au bloc AV, le traitement devrait être appliqué avec l'amiodarone intraveineux dans un milieu où l'on a accès à un stimulateur cardiaque temporaire.

Perturbations électrolytiques

Étant donné que les antiarythmiques peuvent être inefficaces ou arythmogènes dans les cas de carence en potassium ou en magnésium, il faut donc corriger l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie avant d'instaurer le traitement par amiodarone oral, vu que ces troubles accentuent l'allongement de l'intervalle QTc et augmentent le risque de torsades de pointes. L'équilibre électrolytique et acido-basique doit faire l'objet d'une attention particulière chez les patients éprouvant une diarrhée sévère ou prolongée, et chez les patients prenant des diurétiques concomitants. La prudence est de rigueur lorsqu'on administre l'amiodarone avec des médicaments susceptibles d'induire l'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie.

Hypotension

L'hypotension est l'effet indésirable le plus fréquemment observé lors du traitement par amiodarone intraveineux. L'incidence d'hypotension est plutôt rare (< 1 %) au cours d'un traitement prolongé par amiodarone oral. Lors d'études cliniques contrôlées, l'hypotension iatrogène consécutive au traitement était parmi les réactions indésirables signalées chez 288 (16 %) des 1 836 sujets traités par amiodarone intraveineux. Une hypotension cliniquement significative a été observée durant les perfusions, le plus souvent au cours des premières heures de traitement; elle n'était pas reliée à la dose mais apparemment à la vitesse de perfusion. Des cas d'hypotension nécessitant l'arrêt temporaire du traitement avec l'amiodarone intraveineux chez 3 % des 814 sujets, avec l'arrêt définitif chez un 2 % additionnel des 814 patients, ont été signalés. L'hypotension devrait se traiter au début en diminuant la vitesse de perfusion. De plus, un traitement conventionnel pourrait s'avérer nécessaire, notamment par vasopresseurs, par agents à effet inotrope positif et par expansion volumique. **La vitesse initiale de perfusion doit faire l'objet d'une surveillance étroite, en prenant soin de ne pas dépasser les valeurs recommandées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**

Dans certains cas, l'hypotension peut être réfractaire, avec comme résultat, une issue fatale.

Foie/Bile

Augmentation du taux des enzymes hépatiques

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

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

Dans les cas où l'élévation du taux des enzymes hépatiques dépasse du triple les valeurs normales ou que les valeurs chez un patient donné ont doublé par rapport aux valeurs de départ, il faut envisager d'abandonner le traitement par amiodarone.

L'augmentation asymptomatique des taux d'enzymes hépatiques (AST/SGOT et ALT/SGPT) est souvent associée à l'usage de l'amiodarone oral. Le mécanisme par lequel cet effet hépatique se produit n'a pas été défini. Une phospholipidose et une fibrose hépatiques, rappelant l'hépatite alcoolique ou la cirrhose, accompagnées d'une légère augmentation des taux d'enzymes hépatiques, ont été rapportées avec l'emploi de l'amiodarone oral. L'augmentation des taux d'enzymes hépatiques, particulièrement 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 vue tomographique du foie et, s'il y a lieu, d'une biopsie hépatique avec étude ultrastructurale. Si les taux d'enzymes sériques augmentent de façon marquée, ou si l'augmentation persiste, il faut envisager l'arrêt du traitement ou la diminution de la posologie de l'amiodarone. L'insuffisance hépatique a rarement été une cause de décès chez les patients traités avec l'amiodarone oral.

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

Deux cas de nécrose hépato-cellulaire fatals ont été signalés à la suite du traitement par amiodarone intraveineux. Les patients, l'un âgé de 28 ans et l'autre de 60, ont été traités pour des arythmies auriculaires au moyen d'une perfusion initiale à raison de 1 500 mg sur une période de 5 heures, taux bien plus élevé que celui recommandé. Dans les deux cas, les sujets ont développé une insuffisance hépato-rénale dans les 24 heures suivant l'instauration du traitement par amiodarone intraveineux et sont décédés le 14^e et le 4^e jour respectivement. Vu que ces deux cas de nécrose hépatique étaient peut-être attribuables à la vitesse de perfusion, et que l'hypotension est reliée à ce facteur, **la vitesse initiale de perfusion devrait faire l'objet d'une surveillance étroite et ne devrait pas dépasser celle recommandée.**

Appareil respiratoire

Toxicité pulmonaire et pneumonite

L'une des plus graves complications dues au traitement par l'amiodarone oral est la toxicité pulmonaire se manifestant sous forme de pneumonite. Les symptômes cliniques sont notamment : toux, dyspnée évolutive s'accompagnant d'une radiographie au gallium fonctionnelle, perte pondérale, asthénie, ainsi que des données pathologiques conformes à une toxicité pulmonaire. La radiographie pulmonaire montre une atteinte interstitielle diffuse, fréquemment associée à un infiltrat alvéolaire, particulièrement dans les lobes supérieurs. Il est relativement difficile de prévoir chez quels sujets 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, et la posologie totale, n'a pas été élucidée. La plupart des patients ont récupéré après leur traitement, mais il y a eu quelques décès. Par conséquent, lorsqu'on instaure le traitement par amiodarone, il faut effectuer, au départ, une radiographie pulmonaire et des épreuves de la fonction pulmonaire, y compris une mesure de la capacité de diffusion. Le patient doit ensuite subir un questionnaire, un examen physique et une radiographie pulmonaire tous les 3 à 6 mois.

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

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

La *pneumonite interstitielle ou alvéolaire* peut résulter de la libération de radicaux libres et/ou d'une phospholipidose et est caractérisée par la mise en évidence d'une atteinte alvéolaire diffuse, d'une pneumonite interstitielle ou d'une fibrose à la biopsie pulmonaire. La phospholipidose (cellules spumeuses, macrophages spumeux) due à l'inhibition de la phospholipase, est présente dans la plupart des cas de toxicité pulmonaire induite par l'amiodarone, mais elle est aussi présente chez la moitié environ des patients traités avec ce produit. Ces cellules doivent donc servir de marqueurs du traitement et non pas de signes de toxicité. Le diagnostic de pneumonite 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 d'autres traitements antiarythmiques sont acceptables. Quand ces mesures sont prises, on note habituellement une atténuation des symptômes en moins d'une semaine; l'amélioration clinique étant la plus importante au cours des deux ou trois premières semaines. D'habitude, les anomalies radiographiques régressent en deux à quatre mois. Selon certains experts, des stéroïdes peuvent être utiles. La prednisonne à raison de 40 à 60 mg/jour ou d'autres stéroïdes à des doses équivalentes ont été administrés et retirés graduellement en plusieurs semaines, selon l'état du patient. Dans certains cas, la réadministration de l'amiodarone à une dose réduite n'a pas causé le retour d'une toxicité. D'après de récents rapports, le recours à des doses de charge et d'entretien réduites d'amiodarone donnerait lieu à une moindre incidence de toxicité pulmonaire induite par l'amiodarone.

Chez un patient sous amiodarone, tout nouveau symptôme respiratoire doit évoquer la possibilité d'une toxicité pulmonaire et faire reprendre le questionnaire, l'examen physique, la radiographie pulmonaire et les épreuves de la fonction pulmonaire (avec mesure de la capacité de diffusion). Une baisse de la capacité de diffusion de 15 % est un indice très sensible mais peu spécifique de toxicité pulmonaire; lorsque cette baisse atteint près de 30 %, la sensibilité diminue mais la spécificité augmente. Une radiographie au gallium peut aussi être utile au diagnostic.

La toxicité pulmonaire a entraîné le décès dans environ 10 % des cas. En cas de suspicion de toxicité pulmonaire iatrogène, il faut toutefois procéder avec prudence à l'abandon du traitement par amiodarone chez les 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'amiodarone, il convient donc de faire tout son possible pour exclure d'autres causes d'atteinte respiratoire (p. ex., insuffisance cardiaque congestive, avec une sonde de Swan-Ganz au besoin, infection respiratoire, embolie pulmonaire, cancer, etc.). De plus, un lavage bronchoalvéolaire et/ou une biopsie pulmonaire transbronchique ou à poumon ouvert peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic, surtout quand aucune autre forme de traitement n'est acceptable.

Quand un diagnostic de pneumonite d'hypersensibilité induite par l'amiodarone est posé, il faut interrompre l'amiodarone et prescrire une corticothérapie. En cas de pneumonite interstitielle ou alvéolaire, on doit mettre en route une corticothérapie et, de préférence, cesser l'amiodarone ou, du moins, en diminuer la posologie. Il arrivera que cette dernière forme de pneumonite régresse suivant une diminution de la posologie d'amiodarone et l'administration de corticostéroïdes. Dans certains cas, la reprise de l'amiodarone à une dose réduite n'a pas occasionné de récurrence, mais dans d'autres cas (peut-être en raison d'une atteinte alvéolaire sévère), les lésions pulmonaires n'étaient pas réversibles.

Lors d'études cliniques, seulement un (1) patient sur plus de 1 000 cas traités par amiodarone intraveineux a développé une fibrose pulmonaire. Cet état a été diagnostiqué trois mois après le début du traitement par amiodarone intraveineux, période durant laquelle le patient avait reçu l'amiodarone oral. Le traitement avec l'amiodarone intraveineux devrait être interrompu chez tout patient présentant un diagnostic de fibrose pulmonaire.

Lors d'études cliniques sur l'amiodarone intraveineux, des cas de syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte (SDRA) ont été signalés 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 peut se présenter après une variété de lésions pulmonaires, notamment celles consécutives à un traumatisme, à un état de choc, à une réanimation cardio-pulmonaire prolongée et à une pneumonie de déglutition, états que l'on a observés chez plusieurs patients participant à ces études cliniques. Il n'est pas possible de déterminer quel rôle, le cas échéant, l'emploi de l'amiodarone intraveineux a joué dans l'étiologie ou l'exacerbation de ce trouble pulmonaire chez ces patients.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune étude portant sur la fertilité n'a été menée avec l'amiodarone intraveineux. Cependant, dans une étude du chlorhydrate d'amiodarone administré par voie orale chez des rats et des rates, 9 semaines avant l'accouplement, une diminution de la fertilité a été observée au palier posologique de 90 mg/kg/jour (environ 1,4 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*).

Populations particulières

Grossesse : L'amiodarone s'est avéré avoir des effets embryotoxiques chez certaines espèces animales. Lors de trois différentes observations chez des femmes, il a été démontré que la substance mère et son métabolite DEA traversent le placenta, en quantités variant entre 10 et 50 % des concentrations sériques. Bien que l'emploi de l'amiodarone durant la grossesse soit peu fréquent, des cas de goitre/d'hypothyroïdie congénitale et d'hyperthyroïdie ont été rapportés dans un petit nombre de publications. Par conséquent, il ne faut employer l'amiodarone durant la grossesse que si les avantages possibles pour la mère par rapport au risque pour le fœtus le justifient.

En plus d'occasionner de rares cas de goitre/d'hypothyroïdie congénitale et d'hyperthyroïdie, l'amiodarone a occasionné une variété d'effets indésirables chez les animaux. Dans une étude de reproduction au cours de laquelle l'amiodarone a été administrée par voie intraveineuse à des lapins, à raison de doses de 5, 10 ou 25 mg/kg/jour [environ 0,1, 0,3 et 0,7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) en fonction de la surface corporelle], des décès se sont produits chez les mères de tous les groupes, y compris les témoins. Des effets embryotoxiques (qui se sont manifestés par un nombre moindre de naissances à terme et une résorption accrue conjointement à des petits de plus faibles poids) se sont produits aux posologies de 10 mg/kg et plus. Aucun signe d'embryotoxicité n'a été observé à la posologie de 5 mg/kg et, par ailleurs, aucun effet tératogène n'a été noté à tous les paliers de dose.

Dans une étude de tératologie au cours de laquelle l'amiodarone a été administrée par perfusion intraveineuse continue à des rats, à raison de doses de 25, 50 ou 100 mg/kg/jour (environ 0,4, 0,7 et 1,4 fois la DMRH en fonction de la surface corporelle), des effets toxiques chez les mères (comme en ont fait foi la diminution du gain pondéral et de la quantité de nourriture consommée) et des effets embryotoxiques (comme en ont fait foi les résorptions accrues, la diminution de la taille des ratons vivants, la réduction du poids corporel et le retard de l'ossification métacarpe et du sternum) ont été observés chez le groupe 100 mg/kg. Par conséquent, il ne faut employer l'amiodarone intraveineux durant la grossesse que si les avantages éventuels pour la mère par rapport au risque pour le fœtus le justifient.

Chez des rates et des lapines gravides, le chlorhydrate d'amiodarone à raison de 25 mg/kg/jour (environ 0,4 et 0,9 fois, respectivement, la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*) n'a eu aucun effet indésirable sur le fœtus. Chez les lapines, la dose de 75 mg/kg/jour (environ 2,7 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*) a occasionné des avortements chez plus de 90 % des animaux. Chez les rates, les doses de 50 mg/kg/jour ou plus ont été associées à un léger déplacement des testicules chez les ratons mâles et à une fréquence accrue d'ossification incomplète au niveau de certains crânes et de l'ossature des membres de la progéniture; à la dose de 100 mg/kg/jour ou plus, il y a eu diminution du poids corporel des fœtus, tandis qu'à la dose de 200 mg/kg/jour, on a noté une fréquence accrue de résorption fœtale. (Ces doses que l'on a administrées aux rates représentent environ 0,8, 1,6 et 3,2 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*). On a observé des effets indésirables sur le développement et la survie des fœtus dans l'une des deux souches de souris soumises à la dose de 5 mg/kg/jour (environ 0,04 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'humain*).

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

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

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'amiodarone chez les enfants n'ayant pas été établies, son emploi chez ces derniers n'est pas recommandé.

Le chlorhydrate d'amiodarone pour injection contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Plusieurs rapports font état d'un « syndrome d'halètement » fatal chez les nouveau-nés (de moins de 1 mois) suivant l'administration de solutions intraveineuses contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Les manifestations de ce syndrome comprennent les suivantes : acidose métabolique, détresse respiratoire, respiration haletante, dysfonction du système nerveux central, convulsions, hémorragies intracrâniennes, hypoactivité, hypotonie, collapsus cardio-vasculaire et mort.

Il a été trouvé que l'amiodarone intraveineux extrait par lessivage certaines composantes de plastique, tel le DEHP [di-(2-éthylhexyl) phthalate], des tubulures pour usage intraveineux (incluant les tubulures de PVC). Le degré d'extraction de ces substances par le chlorhydrate d'amiodarone pour injection est plus élevé lorsque des concentrations supérieures et des débits plus lents que ceux indiqués dans la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** sont utilisés. Le DEHP est utilisé dans divers matériaux médicaux en plastique, généralement pour augmenter leur flexibilité.

Selon les données obtenues lors d'études faites sur des animaux, le DEHP peut nuire au développement des organes de reproduction mâle durant les étapes de développement du fœtus, du nourrisson, et du bambin, si l'exposition durant ces étapes immatures est plusieurs fois plus élevée que chez l'adulte, une situation qui peut être associée aux soins médicaux intensifs comme ceux utilisés chez des enfants malades en état critique. Bien qu'une dose sans effet adverse fut identifiée chez des rats sexuellement matures lors de dosage par voie orale (3,7 à 14 mg/kg par jour), aucune dose sans effet adverse n'a été identifiée chez les rats au stade postnatal. L'exposition maximale anticipée au DEHP suivant l'administration intraveineuse d'amiodarone sous conditions d'administration pédiatrique a été calculée à 1,9 mg/kg/jour pour un enfant de 3 kg, ce qui donne une marge de sécurité entre 2 à 7 fois.

Gériatrie : Les études cliniques de l'amiodarone intraveineux ne comportaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondaient au traitement d'une manière différente des sujets plus jeunes.

D'autres ont fait état que l'expérience clinique avec le médicament ne faisait pas ressortir de différences entre les sujets plus âgés et les plus jeunes pour ce qui est de la réponse au traitement. De façon générale, on fera preuve de prudence dans le choix de la dose à administrer chez le sujet âgé, en commençant par les doses du bas de la gamme posologique, pour ainsi tenir compte de la fréquence plus grande d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque diminuée, de maladies concurrentes ou de prise de médicaments en concomitance chez cette population.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

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

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

Tableau 1 – Sommaire des effets indésirables chez des sujets recevant de l'amiodarone intraveineux lors d'études contrôlées et ouvertes (incidence ≥ 1 %)			
Effets indésirables	Études contrôlées (n = 814)	Études ouvertes (n = 1 022)	Incidence totale (n = 1 836)
Tout effet indésirable	412 (50,6 %)	384 (37,5 %)	796 (43,3 %)
Organisme dans son ensemble			
Fièvre	54 (6,6 %)	32 (3,1 %)	86 (4,6 %)
Appareil cardio-vasculaire			
Hypotension	24 (2,9 %)	13 (1,2 %)	37 (2,0 %)
Appareil cardio-vasculaire	308 (37,8 %)	264 (25,8 %)	572 (31,1 %)
Hypotension	165 (20,2 %)	123 (12,0 %)	288 (15,6 %)
Bradycardie	49 (6,0 %)	41 (4,0 %)	90 (4,9 %)
Arrêt cardiaque	29 (3,5 %)	26 (2,5 %)	55 (2,9 %)
Insuffisance cardiaque congestive	18 (2,2 %)	21 (2,0 %)	39 (2,1 %)
Fibrillation auriculaire	15 (1,8 %)	9 (< 1 %)	24 (1,3 %)
Arythmie nodale	15 (1,8 %)	15 (1,4 %)	30 (1,6 %)
Allongement de l'intervalle QT	15 (1,8 %)	4 (< 1 %)	19 (1,0 %)
Tachycardie ventriculaire	15 (1,8 %)	30 (2,9 %)	45 (2,4 %)
Bloc AV	14 (1,5 %)	12 (1,2 %)	26 (1,4 %)
Choc cardiaque	13 (1,5 %)	12 (1,1 %)	25 (1,3 %)
Fibrillation ventriculaire	12 (1,4 %)	13 (1,2 %)	25 (1,3 %)
Appareil digestif			
Épreuves de la fonction hépatique (résultats anormaux)	102 (12,5 %)	97 (9,4 %)	199 (10,8 %)
Nausées	35 (4,2 %)	29 (2,8 %)	64 (3,4 %)
Vomissements	29 (3,5 %)	43 (4,2 %)	72 (3,9 %)
Diarrhée	16 (1,9 %)	17 (1,6 %)	33 (1,7 %)
Systèmes hémiq			
et lymphatique			
Diarrhée	8 (< 1 %)	12 (1,1 %)	20 (1,0 %)
Systèmes hémiq			
et lymphatique			
Thrombocytopenie	34 (4,1 %)	34 (3,3 %)	68 (3,7 %)
Métabolisme et nutrition			
Thrombocytopenie	14 (1,7 %)	16 (1,5 %)	30 (1,6 %)
Métabolisme et nutrition	56 (6,8 %)	49 (4,7 %)	105 (5,7 %)
Taux d'AST accru	14 (1,7 %)	6 (< 1 %)	20 (1,0 %)
Taux d'ALT accru	14 (1,7 %)	5 (< 1 %)	19 (1,0 %)
Système nerveux			
Système nerveux	46 (5,6 %)	38 (3,7 %)	84 (4,5 %)
Appareil respiratoire			
Appareil respiratoire	54 (6,6 %)	61 (5,9 %)	115 (6,2 %)
Trouble respiratoire	11 (1,3 %)	8 (< 1 %)	19 (1,0 %)
Œdème pulmonaire	6 (< 1 %)	15 (1,4 %)	21 (1,1 %)
Appareil génito-urinaire			
Appareil génito-urinaire	27 (3,3 %)	30 (2,9 %)	57 (3,1 %)
Fonction rénale (anormale)	8 (< 1 %)	16 (1,5 %)	24 (1,3 %)

Pharmacovigilance

Dans le cadre de la pharmacovigilance du médicament, des cas d'arrêt sinusal, de méningite séreuse, de nécrolyse épidermique toxique (parfois fatale), de dermatite exfoliatrice, de pancytopenie, de neutropénie, d'érythème polymorphe, d'œdème de Quincke, de bronchospasme, de choc anaphylactique, d'hypotension (parfois fatale) et de syndrome d'antidiurèse inappropriée ont également été signalés en lien avec le traitement par amiodarone.

En outre, chez des patients recevant des doses recommandées du médicament (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), des rapports de cas postcommercialisation font état des réactions suivantes observées au point d'injection : érythème, œdème, altération de la pigmentation, thrombose veineuse, phlébite, thrombophlébite, nécrose et escarres de la peau.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'énumération de médicaments faites dans le tableau ci-après est fondée soit sur des comptes rendus de cas d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité prévues de l'interaction (c.-à-d., ceux identifiés comme étant contre-indiqués).

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Résumé des interactions médicamenteuses avec l'amiodarone – Médicaments dont les effets peuvent être intensifiés par l'amiodarone	
Agents concomitants	Interactions
Warfarine	Prolonge le temps de prothrombine.
Digoxine	L'amiodarone oral augmente les concentrations sériques de digoxine de 70 % en une journée. Peut atteindre le niveau toxique et les signes de toxicité clinique qui s'ensuivent.
Digitale	Avec l'amiodarone oral, il faut réévaluer la nécessité du traitement par digitale et réduire la dose de cette dernière d'environ 50 % ou y mettre fin. Si on poursuit le traitement par digitale, il faut surveiller étroitement le taux sérique et garder les patients sous observation en cas de signes de toxicité clinique. Ces précautions devraient s'appliquer sans doute aussi à l'administration de la digitoxine.
Quinidine	Augmente les concentrations sériques de quinidine de 33 % en deux jours. Réduire du tiers (1/3) la dose de quinidine lorsqu'on l'administre avec l'amiodarone.
Procaïnamide	Augmente les concentrations plasmatiques de procaïnamide et de n-acétyl-procaïnamide respectivement de 55 % et de 33 % sur une période de moins de 7 jours. Réduire du tiers (1/3) la dose de procaïnamide lorsqu'on l'administre avec l'amiodarone.
Flécainide	On a fait état d'augmentation des taux sanguins de flécainide en présence de l'amiodarone oral et, par conséquent, on devrait ajuster la posologie de la flécainide lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance.
Lidocaïne	Voie orale : Une bradycardie sinusale a été observée chez un patient recevant de l'amiodarone oral auquel on avait administré de la lidocaïne en anesthésie locale. Voie i.v. : Une convulsion associée à l'augmentation des concentrations de lidocaïne a été observée chez un patient.
Phénytoïne	Augmente les concentrations sériques de phénytoïne.
Disopyramide	Augmente l'allongement de l'intervalle QT, ce qui pourrait causer des arythmies.
Fentanyl	Peut provoquer une hypotension, une bradycardie, une baisse du débit cardiaque.
Cyclosporine	Produit des concentrations plasmatiques de cyclosporine constamment élevées, entraînant une créatinémie élevée, malgré la réduction de la dose de cyclosporine.
Fluoroquinolones, antibiotiques macrolides, agents azolés	Il est connu que ces agents occasionnent un allongement de l'intervalle QTc. On a fait état d'un allongement de l'intervalle QTc, avec ou sans torsades de pointes, chez des patients sous amiodarone qui reçoivent en concomitance une fluoroquinolone, un antibiotique macrolide ou un agent azolé.

Tableau 3 – Résumé des interactions médicamenteuses avec l'amiodarone – Médicaments pouvant interférer avec les actions de l'amiodarone

Agents concomitants	Interactions
Cholestyramine	Augmente la recirculation entérohépatique de l'amiodarone et peut réduire les taux sériques et le $t_{1/2}$.
Cimétidine	Augmente les taux sériques d'amiodarone.
Phénytoïne	Abaisse les taux sériques d'amiodarone.

Anesthésiques par inhalation

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

Bêta-bloquants

Chez les patients qui reçoivent un bêta-bloquant (p. ex., le propranolol, un inhibiteur du CYP3A4), il faut administrer l'amiodarone avec prudence car il existe un risque de potentialisation de bradycardie, d'arrêt sinusal et de bloc AV. Si nécessaire, on peut poursuivre le traitement par amiodarone après l'implantation d'un stimulateur cardiaque chez les patients atteints de bradycardie sévère ou en cas d'arrêt sinusal.

Inhibiteurs calciques

Chez les patients qui reçoivent un inhibiteur calcique (p. ex., le vérapamil, un substrat du CYP3A4, ou le diltiazem, un inhibiteur du CYP3A4), il faut administrer l'amiodarone avec prudence, car il existe un risque de potentialisation de bradycardie, d'arrêt sinusal et de bloc AV. Si nécessaire, on peut poursuivre le traitement par amiodarone après l'implantation d'un stimulateur cardiaque chez les patients atteints de bradycardie sévère ou en cas d'arrêt sinusal.

Anticoagulants

Une potentialisation des effets des anticoagulants du type warfarine (substrat du CYP2C9 et du CYP3A4) s'observe presque toujours chez les patients hospitalisés qui reçoivent un traitement par amiodarone, ce qui peut se solder par une hémorragie grave, voire mortelle. Étant donné que l'administration de warfarine en concomitance avec l'amiodarone augmente le temps de prothrombine de 100 % en 3 à 4 jours, il faut réduire du tiers à la moitié la dose de warfarine et surveiller étroitement le temps de prothrombine.

Médicaments affectant la conduction cardiaque

On a également observé des interactions hémodynamiques et électrophysiologiques après l'administration concomitante du médicament avec le propranolol, le diltiazem et le vérapamil.

Antiarythmiques

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

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

Interactions avec le système cytochrome P₄₅₀

L'amiodarone est métabolisée en déséthylamiodarone par le cytochrome P₄₅₀ (groupe d'enzymes CYP450), notamment le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Cet isoenzyme est présent au niveau du foie et des intestins (voir **MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). L'amiodarone est également un inhibiteur connu du CYP3A4. Par conséquent, l'amiodarone a le potentiel d'entrer en interactions avec les médicaments ou les substances susceptibles d'être substrats, inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4. Bien que seulement un nombre limité d'interactions médicamenteuses *in vivo* aient été observées, surtout avec la formulation orale, on doit envisager la possibilité d'autres interactions. Cela est particulièrement important dans le cas de médicaments associés à de sérieux effets toxiques, tels les autres antiarythmiques. Dans l'éventualité où le recours à de tels médicaments est nécessaire, il faut réévaluer leur dose et, le cas échéant, en mesurer les concentrations plasmatiques. En raison de la longue et variable demi-vie de l'amiodarone, le risque d'interactions médicamenteuses subsiste non seulement avec la médication concomitante mais aussi avec les médicaments administrés après l'arrêt de l'amiodarone.

Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Étant donné que l'amiodarone est un substrat du CYP3A4, les médicaments et substances qui inhibent le CYP3A4 peuvent réduire le métabolisme de l'amiodarone et en accroître les concentrations sériques, et de là, le risque d'effets toxiques. Parmi les exemples signalés de ce genre d'interactions, mentionnons les suivants :

Inhibiteurs de la protéase : Il est connu que les inhibiteurs de la protéase ont aussi la faculté d'inhiber le CYP3A4 mais à raison de degrés variables. Ainsi, l'inhibition du CYP3A4 par l'indinavir se traduirait, selon les rapports, par une augmentation des concentrations sériques de l'amiodarone. Chez les sujets qui reçoivent en concomitance un traitement par un inhibiteur de la protéase, il convient de surveiller tout signe de toxicité attribuable à l'amiodarone et de procéder à des dosages en série des taux sanguins d'amiodarone.

Autres médicaments : Le dextrométhorphan est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4. Or l'amiodarone inhibe le CYP2D6.

On sait que certains médicaments ou substances accélèrent le métabolisme de l'amiodarone par stimulation de la synthèse du CYP3A4 (induction enzymatique). Ce phénomène peut donner lieu à de bas taux sériques d'amiodarone et en réduire potentiellement l'efficacité. Parmi les exemples signalés de ce genre d'interactions, mentionnons les suivants :

Antibiotiques : La rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4. L'administration de la rifampicine en concomitance avec l'amiodarone oral s'est soldée par une diminution des concentrations sériques d'amiodarone et de déséthylamiodarone.

Interactions avec des produits à base d'herbes médicinales

Herbe de Saint-Jean ou millepertuis

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4. Étant donné que l'amiodarone est un substrat du CYP3A4, il est possible que l'usage du millepertuis par les patients sous amiodarone ait pour effet de réduire les concentrations d'amiodarone.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

En raison des propriétés pharmacocinétiques uniques du médicament, de la complexité de son schéma posologique et de la gravité de ses effets secondaires dans le cas de patients sous surveillance inadéquate, le traitement par amiodarone doit être institué à l'hôpital et suivi dans un milieu qui permette d'exercer une surveillance cardiaque adéquate, jusqu'à ce que l'arythmie ait été maîtrisée. Les patients traités par amiodarone doivent être suivis par un cardiologue ou par un médecin expérimenté dans le traitement des arythmies potentiellement mortelles, qui connaissent à fond les risques et les avantages thérapeutiques de l'amiodarone, et qui ont accès à des installations de laboratoire permettant une surveillance adéquate de l'efficacité et des effets indésirables du traitement. La posologie doit être individualisée et établie en fonction de tout traitement antiarythmique concomitant.

Considérations générales

Il faut employer une pompe à perfusion pour administrer le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection. Les propriétés de surface des solutés contenant de l'amiodarone injectable sont altérées de sorte que les gouttes sont de moindre taille, donnant lieu à un sous-dosage allant jusqu'à 30 % quand on emploie un appareil de perfusion à compte-gouttes.

Autant que possible, on administrera le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection par le biais d'une sonde veineuse centrale exclusivement réservée à cette fin. Il faut employer un filtre durant la perfusion.

Des concentrations de chlorhydrate d'amiodarone supérieures à 3 mg/mL dans une solution aqueuse de dextrose à 5 % ont été associées à une incidence élevée de phlébite périphérique; par contre, les concentrations de 2,5 mg/mL ou moins semblent moins irritantes. Par conséquent, pour les perfusions de plus de 1 heure, on doit veiller à ce que les concentrations de chlorhydrate d'amiodarone ne dépassent pas 2 mg/mL, à moins qu'on utilise une sonde veineuse centrale.

Les perfusions de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection de plus de 2 heures doivent être administrées au moyen de flacons de verre ou de polyoléfine contenant une solution aqueuse de dextrose à 5 %. L'utilisation de récipients sous vide pour y effectuer les mélanges de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection n'est pas recommandée, puisque l'incompatibilité du médicament avec le tampon utilisé à l'intérieur du récipient peut provoquer la formation de précipités.

Comme il est bien connu que l'amiodarone se fixe par absorption sur la paroi de la tubulure en chlorure de polyvinyle (PVC), le schéma posologique employé dans les études cliniques a donc été adapté en fonction de cette caractéristique. Des sondes en PVC ont été employées dans toutes les études cliniques effectuées, et ce produit est donc recommandé. Par conséquent, les concentrations et vitesses de perfusion indiquées dans la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** tiennent compte des doses déterminées lors de ces études. Il est important que le schéma posologique de perfusion soit suivi à la lettre.

Il a été trouvé que l'amiodarone intraveineux extrait par lessivage certaines composantes de plastique, tel le DEHP [di-(2-éthylhexyl) phthalate], des tubulures pour usage intraveineux (incluant les tubulures de PVC). Le degré d'extraction de ces substances par l'amiodarone perfusé est plus élevé lorsque des concentrations supérieures et des débits plus lents que ceux indiqués dans la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** sont utilisés. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**.)

Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection n'a pas besoin d'être protégé de la lumière durant l'administration.

Le produit doit être dilué avant l'administration.

Préparation des solutions pour perfusion

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

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

Incompatibilité des mélanges

Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection dans une solution aqueuse de dextrose à 5 % (D₅W) est incompatible avec les substances indiquées au tableau 5.

Substances	Véhicule	Concentrations d'amiodarone mg/mL	Commentaires
Aminophylline	D ₅ W	4	Précipité
Nafate de céfamandole	D ₅ W	4	Précipité
Céfazoline sodique	D ₅ W	4	Précipité
Mezlocilline sodique	D ₅ W	4	Précipité
Héparine sodique	D ₅ W	—	Précipité
Bicarbonate de soude	D ₅ W	3	Précipité

La réponse à l'amiodarone démontre une variabilité interindividuelle considérable; ainsi, bien qu'il soit nécessaire d'administrer une dose initiale suffisante pour la suppression des arythmies potentiellement mortelles, une surveillance assidue allée à l'ajustement posologique est indispensable. La dose initiale recommandée pour le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection est d'environ 1 000 mg administrée au cours des 24 premières heures du traitement, selon le schéma de perfusion recommandé au tableau 6. Il est important de suivre celui-ci rigoureusement.

Perfusion de charge	Rapide : 150 mg en 10 minutes (15 mg/min) Ajouter 3 mL de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection (150 mg) à 100 mL de D ₅ W (concentration = 1,5 mg/mL). Perfuser 100 mL en 10 minutes.
Lente : 360 mg en 6 heures (1 mg/min) Ajouter 18 mL de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection (900 mg) à 500 mL de D ₅ W (concentration = 1,8 mg/mL).	
Perfusion d'entretien	540 mg en 18 heures (0,5 mg/min) Diminuer la vitesse de la perfusion de charge lente jusqu'à 0,5 mg/min.

Après les 24 premières heures, on doit maintenir la vitesse de la perfusion d'entretien à 0,5 mg/min (720 mg/24 heures) en employant une concentration de 1 à 6 mg/mL (les concentrations de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection supérieures à 2 mg/mL doivent être administrées par sonde veineuse centrale). En cas d'épisodes dramatiques de FV ou de TV avec instabilité hémodynamique, on peut administrer des perfusions additionnelles de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection à raison de 150 mg mélangés à 100 mL de dextrose à 5 %. Ces perfusions doivent se faire pendant 10 minutes, pour réduire au minimum le risque possible d'hypotension. On peut augmenter la vitesse de la perfusion d'entretien, pour supprimer efficacement les arythmies.

La posologie initiale des 24 premières heures peut être individualisée selon les besoins de chaque patient; cependant, lors des études cliniques contrôlées, l'administration quotidienne de doses moyennes supérieures à 2 100 mg a été associée à un risque accru d'hypotension. La vitesse initiale de perfusion ne doit pas dépasser 30 mg/min. À la lumière de l'expérience obtenue lors des études cliniques sur l'amiodarone intraveineux, une perfusion d'entretien allant jusqu'à 0,5 mg/min peut être maintenue avec prudence pendant 2 à 3 semaines sans égard à l'âge, à la fonction rénale ou à celle du ventricule gauche. On dispose d'une expérience limitée de l'emploi de l'amiodarone intraveineux dans le cadre de traitements de plus de 3 semaines.

Passage de l'administration intraveineuse à l'administration orale

Une fois que les arythmies ont été complètement maîtrisées par le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection, on peut passer à un traitement de relais avec le chlorhydrate d'amiodarone oral. La posologie optimale lors du passage de l'administration intraveineuse à l'administration orale sera déterminée selon la posologie du Chlorhydrate d'amiodarone pour injection déjà administrée et de la biodisponibilité de l'amiodarone oral. Lors du passage au traitement avec l'amiodarone oral, une surveillance clinique étroite est recommandée, particulièrement chez les patients âgés.

Puisqu'il existe des différences dans les profils d'innocuité et d'efficacité des formulations intraveineuse et orale du médicament, on conseille au prescripteur de consulter le feuillet d'emballage de l'amiodarone oral au moment du passage du traitement par la forme intraveineuse au traitement par la forme orale.

Le tableau suivant indique les posologies recommandées d'amiodarone oral à instaurer après diverses durées d'administration de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection. Ces recommandations présupposent que les voies intraveineuse et orale permettent de délivrer une quantité comparable d'amiodarone à tout l'organisme, sur la base d'une biodisponibilité de 50 % pour l'amiodarone oral.

Durée de la perfusion de Chlorhydrate d'amiodarone pour injection ^a	Posologie quotidienne initiale de Chlorhydrate d'amiodarone oral
< 1 semaine	800 à 1 600
1 à 3 semaines	600 à 800
> 3 semaines ^b	400

^a Dans l'hypothèse d'une perfusion à raison de 720 mg/jour (0,5 mg/min).
^b Le Chlorhydrate d'amiodarone pour injection n'est pas destiné au traitement d'entretien.

SURDOSAGE

On a fait état de cas de surdosage avec l'amiodarone, dont certains ont été fatals. Les effets les plus probables d'un surdosage accidentel avec l'amiodarone intraveineux sont l'hypotension, le choc cardiogénique, la bradycardie, le bloc AV et l'hépatotoxicité. On traite l'hypotension et le choc cardiogénique en diminuant la vitesse de perfusion ou à l'aide d'un traitement conventionnel : vasopresseurs, agents à action inotrope positive et expansion volumique. La bradycardie et le bloc AV peuvent nécessiter le recours temporaire à une stimulation électrique. Les concentrations d'enzymes hépatiques doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse.

Ni l'amiodarone ni la DEA ne sont dialysables.

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanismes d'action

Bien que l'amiodarone soit généralement considéré comme un antiarythmique de classe III, il possède des caractéristiques électrophysiologiques communes à l'ensemble des quatre 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, il 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. 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 du prolongement de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire (AV).

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

Le Tableau 8 ci-après compare les effets électrophysiologiques du chlorhydrate d'amiodarone oral et intraveineux.

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

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

À l'administration de doses plus élevées (> 10 mg/kg) de chlorhydrate d'amiodarone intraveineux, on a observé un prolongement de la période réfractaire effective du ventricule droit (PRE VD) ainsi qu'un allongement modeste de l'intervalle QRS. Ces différences entre les modes d'administration oral et intraveineux suggèrent que les premiers effets aigus de l'amiodarone intraveineux sont peut-être prédominants sur le nœud AV, se traduisant par un retard de la conduction et une période réfractaire nodale de durée accrue due au blocage des canaux calciques (activité propre à la classe IV) et à l'activité β-adrénolytique (l'activité propre à la classe II).

Pharmacodynamique

On a signalé que l'amiodarone avait des effets inotropes négatifs et vasodilatateurs chez l'animal et chez l'humain. Lors d'études cliniques chez des patients souffrant de fibrillation ventriculaire réfractaire (FV) ou d'une tachycardie ventriculaire (TV) avec instabilité hémodynamique, une hypotension est survenue chez 15,6 % des 1 836 sujets traités avec le chlorhydrate d'amiodarone par voie intraveineuse. 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 du chlorhydrate d'amiodarone intraveineux.

Pharmacocinétique

L'amiodarone manifeste des caractéristiques de disposition complexes après son administration par voie intraveineuse. Les concentrations sériques de pointe après la perfusion d'une dose unique de 5 mg/kg pendant 15 minutes chez des sujets sains variaient entre 5 et 41 mg/L. Les concentrations de pointe réalisées après une perfusion supplémentaire de 150 mg chez des patients présentant une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire avec instabilité hémodynamique variaient entre 7 et 26 mg/L. En raison de la disposition rapide de la substance, on observe une baisse de concentrations sériques, celles-ci atteignant 10 % des valeurs de pointe dans les 30 à 45 minutes suivant la fin de la perfusion. Lors d'études cliniques, après des perfusions continues durant 48 heures (125, 500 ou 1 000 mg/jour) et des perfusions d'appoint de 150 mg (pour les arythmies récurrentes), on a observé des concentrations sériques d'amiodarone variant en moyenne entre 0,7 et 1,4 mg/L (n = 260). 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. L'administration de doses de charge élevées d'amiodarone donne lieu à un ratio DEA/amiodarone moyen après 24 heures de 0,041. Bien que l'on ne dispose pas actuellement de données sur l'activité de la DEA chez l'humain, des études chez l'animal ont démontré qu'elle possède des propriétés électrophysiologiques et antiarythmiques notables. On pense que le cytochrome P450 3A4 est la principale enzyme responsable du processus de N-déséthylation en DEA. La disponibilité générale variable de l'amiodarone peut s'expliquer par la grande variabilité interindividuelle de

l'activité du CYP3A4. Très lipophile et ayant un très large volume apparent de distribution, la DEA atteint des concentrations tissulaires plus élevées que celles de l'amiodarone, sauf dans le tissu adipeux à l'état d'équilibre. Les concentrations 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 avec l'amiodarone oral. 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.

L'excrétion urinaire de l'amiodarone, comme de la DEA, est négligeable. Ni l'amiodarone ni la DEA ne sont dialysables. L'une et l'autre substances traversent le placenta et se retrouvent dans le lait maternel.

Le Tableau 9 résume les plages moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone qui ont été signalés dans le cadre d'études à doses uniques i.v. (5 mg/kg durant 15 min) et orales (400 ou 600 mg) chez des sujets en bonne santé et lors d'études *in vitro*. Le profil pharmacocinétique chez l'homme était similaire à celui chez la femme.

Substances	Clairance (mL/h/kg)	V _c (L/kg)	V _{eq} (L/kg)	t _{1/2} (jours)	Liaison aux protéines	Biodisp ^{orale} (%)
Amiodarone	90 à 158	0,2	40 à 84	20 à 47	> 0,96	33 à 35
Déséthylamiodarone	197 à 290	a.d.	68 à 168	≥ AMI t _{1/2}	a.d.	a.d.

Légendes : V_c et V_{eq} désignent les volumes de diffusion centrale et à l'état d'équilibre observés lors des études i.v.; Biodisp^{orale} dénote la biodisponibilité générale du chlorhydrate d'amiodarone. « a.d. » désigne l'absence de données. AMI désigne l'amiodarone. t_{1/2} = demi-vie d'élimination en phase terminale. La clairance et le volume de la déséthylamiodarone impliquent un facteur de biotransformation inconnu.

Durant l'emploi à court terme par voie intraveineuse, l'âge, le sexe, la présence de néphropathie et de maladie hépatique (cirrhose) n'ont aucune incidence clinique significative sur le devenir de l'amiodarone et de la DEA. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces sujets.

Aucun lien bien défini n'a été établi entre la concentration sérique du médicament et la réponse thérapeutique d'un traitement de courte durée par voie intraveineuse. Cependant, 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 avec l'amiodarone oral.

Surveillance de l'efficacité thérapeutique

La prédiction de l'efficacité de tout antiarythmique employé en prévention de longue durée des récurrences de tachycardie et de fibrillation ventriculaires est une tâche à la fois complexe et controversée, puisque les chercheurs chevronnés recommandent le recours à un monitoring ambulatoire, à la stimulation électrique programmée à raison de divers schémas de stimulation, ou encore une combinaison de ces deux possibilités, comme moyen d'évaluer la réponse thérapeutique. À l'heure actuelle, il n'y a aucun consensus quant aux nombreux aspects de la méthode d'évaluation optimale de l'efficacité, bien que quelques-uns de ces aspects soient l'objet d'un consensus raisonnable.

- Si la surveillance électrocardiographique préalable à l'instauration du traitement révèle qu'un patient ayant des antécédents d'arrêt cardiaque ne manifeste alors pas d'arythmies hémodynamiquement instables, l'évaluation de l'efficacité de l'amiodarone devra alors faire appel à une approche provocatrice, soit par le biais d'efforts physiques ou d'une stimulation électriquement programmée (SÉP).
- Il n'a pas encore été établi s'il faut procéder à un déclenchement dans le cas de patients qui manifestent spontanément des arythmies potentiellement fatales, mais il existe néanmoins de bonnes raisons d'envisager la SÉP ou un autre mode de déclenchement chez de tels patients. Chez la fraction de patients chez lesquels des arythmies déclençables par SÉP peuvent être rendues non déclençables par l'amiodarone (fraction qui a largement varié dans un contexte de manifestations diverses chez des séries de patients allant de moins de 10 % à presque 40 %, peut-être en raison de critères différents de stimulation), le pronostic s'est avéré presque uniformément excellent, à raison de très faibles taux de récurrences (tachycardie ventriculaire ou mort subite). Or, ce qui porte davantage à la controverse, c'est la signification de ce que l'on entend par inductibilité continue. Une impression prévaut, à savoir que la faculté inductrice continue, dans le cas de patients sous amiodarone, peut ne pas être prédictrice d'un piètre pronostic, mais qu'en fait, selon de nombreuses observations, on retrouverait les plus hauts taux de récurrences chez les patients susceptibles d'induction que chez les non-susceptibles. Un certain nombre de critères ont cependant été proposés pour identifier les patients qui demeurent inductibles, mais qui semblent néanmoins obtenir de bons résultats sous amiodarone. Ces critères comprennent une difficulté accrue d'induction (stimuli plus intenses ou stimuli plus rapides) qui, selon certains comptes rendus, est prédictrice d'un moindre taux de récurrences, et, la faculté de tolérer la tachycardie ventriculaire induite en l'absence de symptômes graves, constatation qui d'après d'aucuns serait en corrélation avec une meilleure survie mais pas avec de moindres taux de récurrences. Bien que ces critères doivent être confirmés en plus d'être l'objet d'études plus poussées, une inductibilité plus aisée ou une piètre tolérance d'arythmies induites devrait évoquer la nécessité d'envisager de revoir le traitement. Plusieurs prédicteurs de réussite non fondés sur la SÉP ont par ailleurs été proposés, dont l'élimination complète de toute forme non soutenue de tachycardie ventriculaire observée lors d'un monitoring ambulatoire ainsi que les très faibles taux d'extrasytotes ventriculaires (inférieurs à 1 extrasystole/1 000 battements normaux).

Bien que ces points demeurent sans consensus en ce qui concerne l'amiodarone, comme les autres agents, les prescripteurs d'amiodarone devraient avoir accès (directement ou sur recommandation), et en avoir une bonne connaissance, à la gamme complète des modalités d'évaluation utilisées dans le cadre des soins à prodiguer dans les cas d'arythmies potentiellement fatales.

Il est difficile de décrire les taux d'efficacité de l'amiodarone, puisqu'ils dépendent de l'arythmie particulière en cours de traitement, des critères de réussite utilisés, de la cardiopathie sous-jacente du patient, du nombre de médicaments essayés avant de recourir à l'amiodarone, de l'emploi d'un antiarythmique d'appoint et de nombreux autres facteurs. Étant donné que l'amiodarone a été étudié principalement chez des patients aux prises avec des arythmies ventriculaires réfractaires potentiellement mortelles, chez lesquels la pharmacothérapie doit être choisie en fonction de la réponse thérapeutique et que cette thérapie ne peut être assignée arbitrairement, il est impossible de procéder à des comparaisons randomisées avec d'autres agents ou un placebo. Selon des comptes rendus portant sur des séries de patients traités, patients qui avaient des antécédents d'arrêt cardiaque et qui avaient fait l'objet d'un suivi moyen d'une durée d'un an ou plus, les taux de mortalité (pour cause d'arythmies) s'avéreraient très variables, allant de moins de 5 % à plus de 30 %, la plupart se trouvant dans la fourchette du 10 à 15 %. Dans l'ensemble, les taux d'arythmies et de récurrences d'arythmies (fatales et non fatales) étaient également très variables (et, comme mentionné plus haut, dépendaient de la réponse à la SEP et d'autres mesures), et ces taux dépendent aussi de l'inclusion ou non des patients qui ne semblent pas répondre initialement. Dans la plupart des cas, lorsqu'on n'envisage de prodiguer un traitement de longue durée qu'aux patients qui semblent présenter une réponse thérapeutique suffisamment bonne, les taux de récurrences se retrouvent alors dans la fourchette du 20 à 40 % chez les séries de patients suivis pendant une année ou plus en moyenne.

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

Conserver le produit dans sa boîte jusqu'au moment de l'emploi pour le protéger de la lumière.

Les formats contenant un volume de 3 mL ou de 9 mL du produit sont des fioles à doses multiples. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture initiale de la fiole.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

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

Présentation des formes posologiques

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

- C601603** Fioles de 5 mL en verre ambré de type I munies d'un bouchon sans latex renfermant une solution limpide jaune claire. Une fiole à doses multiples contient 3 mL d'une solution à 50 mg/mL de chlorhydrate d'amiodarone. Boîtes de 25 fioles.
- C601609** Fioles de 10 mL en verre ambré de type I munies d'un bouchon sans latex renfermant une solution limpide jaune claire. Une fiole à doses multiples contient 9 mL d'une solution à 50 mg/mL de chlorhydrate d'amiodarone. Boîtes de 10 fioles.

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