

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MYLAN-SOTALOL

(chlorhydrate de sotalol, BP)

COMPRIMÉS, 80 et 160 mg

Anti-arythmique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
Canada M8Z 2S6

Date de Préparation :
Juin 9, 2009

Control No. 130463

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

MYLAN-SOTALOL

(chlorhydrate de sotalol, BP)

Comprimés, 80 et 160 mg

CLASSE THERAPEUTIQUE

Anti-arythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MYLAN-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) possède des propriétés antagonistes des récepteurs adrénérgiques bêta ou bêtabloquantes (Vaughan Williams Classe II) et anti-arythmiques augmentant la durée du potentiel d'action cardiaque (Vaughan Williams Classe III). Le chlorhydrate de sotalol est un mélange racémique de d-sotalol et de l-sotalol. Les deux isomères ont des effets anti-arythmiques de classe III semblables, tandis que les l-isomères sont responsables pour à peu près toute l'activité bêtabloquante. Le sotalol est non cardiosélectif et n'est associé à aucune activité d'agoniste partiel ou de stabilisateur de membrane. Tandis qu'un bêtablocage significatif peut survenir avec des doses orales aussi faibles que 25 mg, les effets de classe III sont observés avec des doses quotidiennes de 160 mg et plus. L'activité anti-arythmique du sotalol semble être principalement attribuable aux propriétés de classe III du médicament, si on se fie aux modèles animaux.

Sur le plan pharmacologique, en plus de ses propriétés anti-arythmiques, le chlorhydrate de sotalol possède aussi des propriétés antihypertensives et anti-angineuses.

Électrophysiologie : Le chlorhydrate de sotalol prolonge la phase de plateau du potentiel d'action cardiaque dans le myocyte isolé, ainsi que dans les préparations de tissu isolé des muscles ventriculaires et atriaux (activité de classe III). Chez les animaux en santé, il ralentit la fréquence cardiaque, réduit la conduction du nœud auriculo-ventriculaire et augmente les périodes réfractaires des muscles atrial et ventriculaire et du tissu de conduction.

Chez l'homme, les effets électrophysiologiques de classe II (bêtabloquants) du chlorhydrate de sotalol se manifestent par un cycle sinusal allongé, une conduction du nœud AV diminuée et une augmentation de sa réfractarité. Les effets électrophysiologiques de classe III chez l'homme incluent la prolongation des potentiels d'action monophasique atriale et ventriculaire et la prolongation efficace de la période réfractaire du muscle atrial, du muscle ventriculaire, et de la voie accessoire auriculo-ventriculaire (lorsque présente) autant en direction antérograde que rétrograde. Avec des doses orales de 160 à 640 mg/jour, l'ECG de surface montre des augmentations moyennes de 40-100 msec en QT et de 1040 msec en QT_c, attribuables à la dose. Aucune altération significative n'a été observée dans les intervalles QRS.

Dans une petite étude (n = 25) impliquant des patients chez qui on avait implanté des défibrillateurs et qui étaient traités par le chlorhydrate de sotalol en concomitance, le seuil de

défibrillation moyen était de 6 joules (variant de 2 à 15 joules) comparativement à une moyenne de 16 joules dans un groupe comparatif, non randomisé, recevant principalement de l'amidarone.

Dans une étude clinique randomisée [*Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Trial*] comparant le choix de traitement anti-arythmique par suppression de la stimulation électrique programmée versus la sélection moniteur Holter (dans chaque cas, suivi d'un test par exercice sur tapis roulant) chez des patients avec des antécédents de TV/FV soutenues qui pouvaient aussi être provoqués par stimulation électrique programmée, l'efficacité aiguë et chronique du chlorhydrate de sotalol a été comparé à 6 autres médicaments (procaïnamide, quinidine, mésilétine, propafénone, imipramine et pirménol). La réponse dans son ensemble, limitée au premier médicament randomisé, était de 39 % pour le sotalol et de 30 % pour les autres médicaments regroupés. Le taux de réponse aiguë pour le premier médicament randomisé selon la suppression de l'induction par stimulation électrique était de 36 % pour le chlorhydrate de sotalol versus une moyenne de 13 % pour les autres médicaments. Selon le paramètre de la surveillance par Holter (suppression complète de la TV soutenue, suppression à 90 % de la TVNS, suppression à 80 % des ESV sur 2 séquences consécutives, et suppression à au moins 70 % des ESV), le chlorhydrate de sotalol a eu un taux de réponse de 41 % versus 45 % pour tous les autres médicaments confondus. Parmi les répondants soumis à un traitement à long terme, ponctuellement identifié comme efficace (soit par stimulation électrique programmée ou par Holter), le chlorhydrate de sotalol, lorsque comparé à l'ensemble des autres médicaments, affichait le taux de mortalité le plus bas après deux ans de traitement (13 % versus 22 %), le taux de récurrence le plus bas après deux ans de traitement (30 % versus

60 %), et le taux d'abandon le plus bas (38 % versus environ 75-80 %). Les posologies de chlorhydrate de sotalol le plus fréquemment utilisées au cours de cet essai se situaient entre 320 et 480 mg/jour (66 % des patients), mais 16 % des patients recevaient 240 mg/jour ou moins et 18 % recevaient 640 mg ou plus.

On ne peut déterminer, cependant, en absence d'une comparaison contrôlée du chlorhydrate de sotalol versus aucun traitement pharmacologique (ex., chez des patients avec défibrillateurs implantés) si la réponse au chlorhydrate de sotalol améliore la survie ou si elle identifie une population avec un bon pronostic.

Hémodynamique : Dans une étude portant sur la fonction hémodynamique systémique mesurée de façon invasive chez 12 patients avec une fraction d'éjection moyenne du ventricule gauche de 37 % et une tachycardie ventriculaire (9 soutenues et 3 non soutenues), une dose médiane de 160 mg de chlorhydrate de sotalol deux fois par jour a produit une réduction de la fréquence cardiaque de l'ordre de 28 % et une diminution de l'indice cardiaque de 24 % à l'état d'équilibre, 2 heures après l'administration de la dose. En même temps, la résistance vasculaire systémique et le volume d'éjection systolique ont montré des augmentations non significatives de 25 % et de 8 %, respectivement. La pression capillaire pulmonaire augmentait de façon significative, passant de 6,4 mmHg à 11,8 mmHg chez les 11 patients qui ont complété l'étude. Un patient a dû abandonner en raison d'une aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive. La pression artérielle moyenne, la pression artérielle pulmonaire et l'index de travail systolique n'ont pas changé de façon significative. Les tachycardies induites par l'exercice et par l'isoprotérénol sont

antagonisées par le chlorhydrate de sotalol et la résistance périphérique totale augmente légèrement.

Chez les hypertensifs, le chlorhydrate de sotalol produit des réductions significatives des tensions artérielles autant systoliques que diastoliques. Bien que le chlorhydrate de sotalol soit généralement bien toléré sur le plan hémodynamique, on doit faire preuve de prudence chez les patients avec compensation cardiaque marginale puisqu'il peut arriver que la performance cardiaque se détériore. (voir MISES EN GARDE : **Insuffisance cardiaque congestive**).

Pharmacocinétique

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée dans le but de comparer le taux ainsi que l'étendue d'absorption des comprimés de 240 mg de MYLAN-SOTALOL par rapport aux comprimés de 240 mg de chlorhydrate de sotalol de la référence canadienne. Les données pharmacocinétiques calculées pour MYLAN-SOTALOL et pour le produit de référence canadienne sont présentées ci-dessous.

**TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
DU CHLORHYDRATE DE SOTALOL**

(1 x comprimé de 240 mg)

À partir de données mesurées et transformées par logarithme

MOYENNE GÉOMÉTRIQUE MOYENNE ARITHMÉTIQUE (%CV)			
	<i>Mylan-Sotalol</i>	<i>Sotacor</i> ^{®*}	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %
ASC _T (ng.h/mL)	19233,35 19582,21 (21,05)	19893,42 20252,80 (20,89)	96,68 ---
ASC _I (ng.h/mL)	20003,28 20350,57 (20,57)	20647,36 21002,16 (20,39)	96,88 ---
C _{MAX} (ng/mL)	1745,17 1802,71 (26,43)	1842,85 1882,33 (20,77)	94,70 ---
T _{MAX} (h)	--- 2,90 (0,99)	--- 3,00 (1,17)	--- ---
T _½ (h)	--- 10,13 (4,01)	--- 8,93 (1,70)	--- ---

Les paramètres de T_{MAX} et de T_½ sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques (% CV) seulement.

* Les comprimés de 240 mg Sotacor[®], Laboratoires Bristol du Canada, ont été achetés au Canada.

Chez les sujets en bonne santé : La biodisponibilité du chlorhydrate de sotalol administré par voie orale est de 90-100 %. À la suite de l'administration orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 2,5 à 4 heures, et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 2-3 jours. Au-delà de la marge posologique de 160-640 mg/jour, le chlorhydrate de sotalol affiche des concentrations plasmatiques proportionnelles à la dose. La distribution s'effectue vers un compartiment central (plasma) et un périphérique, avec une demi-vie d'élimination de 7-15 heures.

Le chlorhydrate de sotalol ne se lie pas aux protéines plasmatiques et n'est pas métabolisé. La pharmacocinétique des énantiomères d et l du sotalol sont essentiellement identiques. Le chlorhydrate de sotalol traverse faiblement la barrière hémato-encéphalique. Dans une étude, les

concentrations moyennes de liquide céphalorachidien après une dose unique variaient de 5 % à 28 % de celles observées dans le plasma.

Chez les insuffisants rénaux : L'excrétion de la forme inchangée du médicament passe principalement par le rein, par conséquent des doses plus faibles sont nécessaires chez les insuffisants rénaux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PRÉCAUTIONS).

Chez les insuffisants hépatiques : Puisque le chlorhydrate de sotalol n'est pas sujet au métabolisme de premier passage, on n'a observé aucune altération dans la clairance du chlorhydrate de sotalol chez les insuffisants hépatiques.

Chez les patients âgés : L'âge, comme tel, ne modifie pas la pharmacocinétique du chlorhydrate de sotalol de façon significative, mais une insuffisance de la fonction rénale chez les patients âgés peut allonger la demi-vie d'élimination terminale, donnant lieu à une accumulation accrue du médicament.

Effet des aliments : Quand le chlorhydrate de sotalol a été administré avec un repas normal, l'absorption du chlorhydrate de sotalol a été réduite d'environ 20 % par rapport à l'administration à jeun.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Aucun médicament anti-arythmique n'a pu démontrer pouvoir réduire l'incidence de mort subite chez les patients qui souffrent d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des anti-arythmiques ont la capacité de provoquer de dangereuses arythmies; on a effectivement démontré que certains d'entre eux sont associés à une incidence accrue de mort subite. À la lumière de ce qui précède, les médecins devraient sérieusement considérer les risques et les bienfaits d'un traitement anti-arythmique pour tout patient souffrant d'arythmies ventriculaires.

MYLAN-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) est indiqué pour le traitement d'arythmies ventriculaires documentées qui menacent le pronostic vital, telles que la tachycardie ventriculaire soutenue. MYLAN-SOTALOL peut également servir au traitement des patients avec arythmies ventriculaires symptomatiques documentées quand les symptômes sont suffisamment graves pour exiger un traitement. En raison des effets pro-arythmiques du MYLAN-SOTALOL, son utilisation devrait être réservée aux patients chez qui, selon l'avis du médecin, les bienfaits du traitement l'emportent clairement sur les risques potentiels.

Chez les patients avec tachycardie ventriculaire soutenue, le traitement par MYLAN-SOTALOL devrait être amorcé en milieu hospitalier. L'hospitalisation peut également s'avérer nécessaire pour d'autres patients, dépendamment de leur état cardiaque et cardiopathie sous-jacente.

Compte tenu des effets pro-arythmiques du MYLAN-SOTALOL, son utilisation chez les patients souffrant d'hypertension ou d'angine de poitrine n'est pas recommandée à moins qu'ils aient également besoin de MYLAN-SOTALOL pour traiter des arythmies ventriculaires.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme bronchique, rhinite, grave dysfonction du nœud sinusal, bradycardie sinusale, bloc AV au 2^e et 3^e degré (sauf en présence d'un défibrillateur fonctionnel), syndrome du QT long congénital ou acquis, choc cardiogénique, insuffisance cardiaque congestive grave ou non traitée, hypokaliémie, anesthésie entraînant une dépression myocardique et expériences antérieures d'hypersensibilité au chlorhydrate de sotalol.

MISES EN GARDE

Mortalité : Les résultats de l'essai CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et étant atteints d'arythmies ventriculaires asymptomatiques ont démontré une augmentation significative de la mortalité et du taux d'arrêts cardiaques non fatales chez des patients traités par l'encainide ou la flécaïnide par rapport à un groupe traité par placebo en parallèle. L'essai CAST s'est poursuivie en utilisant un protocole révisé et uniquement les bras moricizine et placebo. L'essai s'est terminé de façon prématurée en raison d'une tendance vers une mortalité accrue dans le groupe traité par la moricizine. L'applicabilité de ces résultats à d'autres populations ou à

d'autres anti-arythmiques demeure incertaine, mais, pour le moment, il est prudent de considérer ces résultats comme pouvant s'appliquer à tout anti-arythmique.

Pro-arythmie : MYLAN-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) peut provoquer de nouvelles arythmies ou aggraver des arythmies existantes. Ces effets pro-arythmiques peuvent varier d'une augmentation de la fréquence des contractions ventriculaires prématurées jusqu'au développement de tachycardies ventriculaires plus graves, de fibrillation ventriculaire ou de torsades de pointes. Il est donc essentiel que chaque patient auquel on a administré MYLAN-SOTALOL soit cliniquement et électrocardiographiquement évalué avant et pendant le traitement pour déterminer si la réponse au MYLAN-SOTALOL supporte le traitement continu. Le chlorhydrate de sotalol, comme certains anti-arythmiques, a été associé à une forme spécifique d'arythmie, appelée torsades de pointes, qui est définie comme étant une tachycardie ventriculaire polymorphe avec prolongation de l'intervalle QT et complexes QRS d'amplitude variante qui semblent s'enrouler autour de l'axe isoélectrique. Les torsades ont été observées plus souvent chez des patients dont le QT était plus élevé (> 430 msec) avant d'amorcer le traitement, ou qui affichaient un QT de > 500 msec pendant la thérapie, une bradycardie (fréquence cardiaque < 50 bpm), une hypokaliémie et une hypomagnésémie (voir MISES EN GARDE, **Perturbation de l'équilibre électrolytique**) et une insuffisance cardiaque congestive. À cause de la récurrence temporelle variable des arythmies, il n'est pas toujours possible de distinguer entre un nouveau cas ou un cas d'aggravation d'arythmie et un manque d'efficacité du médicament. Or, l'incidence d'événements liés au médicament ne peut être déterminée avec précision and les fréquences fournies ci-dessous doivent être considérées

comme étant des approximations. Il devrait être noté que les arythmies induites par médicaments peuvent, dans bien des cas, ne pas être identifiées jusqu'à tard après l'amorce du traitement en raison de surveillance trop peu fréquente. En raison de la possibilité d'effets pro-arythmiques, MYLAN-SOTALOL n'est pas recommandé pour le traitement de patients souffrant de contractions prématurées asymptomatiques (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Dans l'ensemble des essais cliniques portant sur le sotalol, 4,3 % sur 3 257 patients ont développé une nouvelle arythmie ventriculaire ou vu une arythmie existante s'aggraver. De ce 4,3 %, une tachycardie ventriculaire soutenue nouvelle ou aggravée a été signalée chez environ 1 % des patients, et une torsade de pointes chez 2,4 %. De plus, chez environ 1 % des patients, les décès étaient considérés attribuables au médicament; de tels cas, quoique difficiles à évaluer, peuvent avoir été associés à des événements pro-arythmiques. Chez des patients avec des antécédents de tachycardie ventriculaire soutenue, l'incidence des torsades de pointes était de 4 %, et l'aggravation de la tachycardie ventriculaire était d'environ 1 %; chez les patients avec d'autres arythmies ventriculaires et supraventriculaires, moins graves, l'incidence des torsades de pointes était de 1 % et de 1,4 %, respectivement.

Tel que présenté dans le tableau qui suit, les arythmies en torsades de pointes, ainsi que la prolongation de l'intervalle QT (QT_c) étaient proportionnelles à la dose.

**Pourcentage d'incidence des torsades de pointes et intervalle QT_c
moyen par dose pour patients avec FV/TV soutenue**

Dose quotidienne (mg)	Incidence de torsades de pointes	QT moyen (msec)
80	0 (69)	463 (17)
160	0,5 (832)	467 (181)
320	1,6 (835)	473 (344)
480	4,4 (459)	483 (234)
640	3,7 (324)	490 (185)
> 640	5,8 (103)	512 (62)

() Nombre de patients évalués

* Valeur la plus élevée en cours de thérapie

En plus de la dose et de la présence de TV soutenue, d'autres facteurs de risque pour les torsades de pointes étaient le sexe (l'incidence était plus élevée chez les femelles), la prolongation excessive de l'intervalle QT_c (voir le tableau qui suit) et des antécédents de cardiomégalie ou d'insuffisance cardiaque congestive. Les patients atteints de tachycardie ventriculaire soutenue et ceux qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive semblent être le plus à risque (7 %) de ressentir de graves pro-arythmies. Parmi les patients qui subissent des torsades de pointes, environ deux tiers sont spontanément revenus à leur fréquence initiale. Les autres ont été soit convertis électriquement (cardioversion électrique ou entraînement électrosystolique rapide) ou traité avec d'autres médicaments (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE). C'est impossible de déterminer si certaines des morts subites représentaient des torsades de pointes, mais dans certains cas, la mort subite était précédée d'un épisode documenté de torsades de pointes. Bien que le traitement par le chlorhydrate de sotalol ait été interrompu chez la majorité des patients aux prises avec des torsades de pointes, 17 % ont poursuivi avec une dose plus faible. Néanmoins, le chlorhydrate de sotalol doit être administré avec extrême précaution si le QT_c est supérieur à 500 msec en cours de traitement et on doit sérieusement

envisager réduire la dose ou interrompre le traitement lorsque le QT_c dépasse 550 msec. Compte tenu des nombreux facteurs de risque associés avec les torsades de pointes, cependant, on doit faire preuve de prudence quelque soit l'intervalle QT_c. Le tableau ci-après relie l'incidence des torsades de pointes au QT_c en cours de traitement et au changement du QT_c par rapport aux valeurs initiales. On doit prendre note, cependant, que le QT_c le plus élevé en cours de traitement, dans plusieurs cas, est celui obtenu au moment de l'événement torsades de pointes; par conséquent, le tableau surévalue la valeur prévue d'un QT_c élevé.

Relation entre la prolongation de l'intervalle QT_c et les torsades de pointes

Intervalle QT_c en cours de traitement (msec)	Incidence des torsades de pointes
< 500	1,3% (1787)
500 - 525	3,4% (236)
525 - 550	5,6% (125)
> 550	10,8% (157)

Changement de l'intervalle QT_c par rapport aux valeurs initiales (msec)	Incidence des torsades de pointes
< 65	1,6% (1516)
65 - 80	3,2% (158)
80 - 100	4,1% (146)
100 - 130	5,2% (115)
> 130	7,1% (99)

() Nombre de patients évalués

Les événements pro-arythmiques peuvent survenir à chaque fois que la dose est ajustée à la hausse, et non uniquement en début de traitement. Les événements pro-arythmiques surviennent généralement dans les 7 jours suivant le début du traitement ou lorsque la dose est augmentée; 75 % des cas de pro-arythmies graves (torsades de pointes et aggravation de TV) sont survenus dans les 7 jours suivant l'initiation du traitement par le chlorhydrate de sotalol, tandis que 60 % de tels événements sont survenus dans les 3 jours suivant l'initiation ou un changement posologique. Initier le traitement à raison de 80 mg BID avec augmentation

graduelle de la dose et évaluations appropriées pour assurer l'efficacité (p. ex. stimulation électrique programmée ou Holter) et l'innocuité (p. ex., intervalle QT, fréquence cardiaque et électrolytes) avant d'augmenter la dose, devrait réduire le risque de pro-arythmie. Éviter une accumulation excessive de sotalol chez les insuffisants rénaux, par une réduction appropriée de la dose, devrait également réduire le risque de pro-arythmie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Perturbation de l'équilibre électrolytique : MYLAN-SOTALOL ne devrait pas être administré aux patients atteints d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie avant que ce déséquilibre ne soit corrigé, puisque ces affections peuvent exagérer le degré de prolongation QT et augmenter le potentiel pour les torsades de pointes. On doit surveiller les électrolytes sériques régulièrement et plus fréquemment si on administre des diurétiques en concomitance. On doit porter une attention toute particulière à l'équilibre des électrolytes des acides-bases chez les patients aux prises avec une diarrhée grave ou prolongée ou les patients recevant des diurétiques en concomitance.

Insuffisance cardiaque congestive : La stimulation sympathique est une composante vitale qui supporte la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive, et les bêtabloquants sont porteurs d'un danger potentiel en réduisant davantage la contractilité myocardique et en précipitant une insuffisance plus grave. De plus, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive courent un risque plus élevé de subir des torsades de pointes (voir MISES EN GARDE, pro-arythmie).

Chez les patients avec insuffisance cardiaque congestive contrôlée, MYLAN-SOTALOL devrait être administré avec prudence. L'action inotrope positive de la digitale pourrait être réduite si les deux médicaments sont administrés en concomitance. Autant la digitale que le sotalol ralentissent la conduction AV. Si l'insuffisance cardiaque continue malgré une digitalisation adéquate, MYLAN-SOTALOL devrait être interrompu.

Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde sur une période de temps peut, dans certains cas, entraîner une insuffisance cardiaque. Au premier signe d'insuffisance cardiaque imminente, un traitement approprié doit être établi et on devrait considérer l'abandon du traitement par MYLAN-SOTALOL.

Lors d'essais cliniques, une insuffisance cardiaque congestive nouvelle ou aggravée est survenue chez 3,3 % (n=3257) des patients et a entraîné l'abandon chez environ 1 % des patients recevant du chlorhydrate de sotalol. L'incidence était plus élevée chez les patients présentant une tachycardie/fibrillation ventriculaire soutenue (4,6 %, n=1363), ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (7,3 %, n=696). Selon l'analyse des tables de survie, l'incidence sur un an d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive était de 3 % chez les patients sans antécédents et de 10 % chez les patients avec des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive. La classification NYHA était également étroitement associée à l'incidence d'apparition ou d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive chez des patients recevant du chlorhydrate de sotalol (1,8 % chez 1 395 patients de classe I; 4,9 % chez 1 254 patients de classe II et 6,1 % chez 278 patients de classe III ou IV).

Troubles de la conduction : La prolongation excessive de l'intervalle QT (> 550 msec) favorise les arythmies graves et devrait être évitée (voir Pro-arythmie). La bradycardie sinusale (fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm) est survenue chez 13 % des patients recevant du chlorhydrate de sotalol dans les essais cliniques, et a mené à l'abandon chez environ 3 % des patients. La bradycardie en soi augmente le risque de torsades de pointes. La pause sinusale, l'arrêt sinusal et la dysfonction du nœud sinusal se manifestent chez moins de 1 % des patients. L'incidence du bloc AV aux 2^e ou 3^e degré est d'environ 1 %.

Infarctus du myocarde récent : On doit faire preuve de prudence lorsque MYLAN-SOTALOL est administré aux patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde. L'expérience en matière d'utilisation du chlorhydrate de sotalol au stade précoce de rétablissement après avoir subi un infarctus du myocarde est limitée et, du moins à dose initiale élevée, pas très rassurante. Durant les 2 premières semaines suivant un infarctus aigu du myocarde, on doit faire preuve de beaucoup de prudence. La dose doit être titrée avec soin, ce qui est particulièrement important chez les patients souffrant d'une insuffisance de la fonction ventriculaire.

Lors d'un essai de prévention secondaire contrôlé par placebo et mené à double insu auprès de 1 456 patients post-infarctus qui ne souffrent pas nécessairement d'arythmies ventriculaires, on a administré une dose non-titrée de 320 mg de chlorhydrate de sotalol une fois par jour. Les résultats n'ont pas suggéré d'effets indésirables sur la survie; cependant, il y a eu suggestion de mortalité excessive (3 % chez les patients traités par chlorhydrate de sotalol versus 2 % chez les

patients traités par placebo) pendant les dix premiers jours de l'essai. Dans un autre essai, alors que de fortes doses de chlorhydrate de sotalol (320 mg deux fois par jour) ont été administrées à un petit nombre de patients post-infarctus très à risque (n=17 randomisés vers le sotalol), on a compté quatre fatalités et trois événements indésirables hémodynamiques/électriques dans les deux semaines qui ont suivi l'initiation du traitement par chlorhydrate de sotalol.

Arrêt abrupt du traitement : On doit mettre les patients en garde contre l'interruption abrupte ou l'abandon de MYLAN-SOTALOL. Une hypersensibilité aux catécholamines a été observée chez les patients en sevrage d'un traitement par bêtabloquant. On a signalé quelques cas d'exacerbation d'angine de poitrine, d'arythmies ventriculaires graves et, dans certains cas, un infarctus du myocarde à la suite d'une interruption abrupte d'un traitement par bêtabloquant. Ces deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, il est prudent, lorsqu'on interrompt une administration chronique de MYLAN-SOTALOL, surtout chez des patients souffrant de cardiopathie ischémique, de surveiller étroitement le patient et d'interrompre MYLAN-SOTALOL en réduisant graduellement la dose ou de considérer un bêtabloquant substitut, le cas échéant. Si possible, la posologie devrait être graduellement réduite sur une période d'une à deux semaines et le patient devrait être maintenu sous étroite surveillance. La même fréquence d'administration devrait être maintenue. Si l'angine s'aggrave de façon marquée ou si une insuffisance coronarienne aiguë se développe, un traitement approprié devrait être instauré sans tarder. Puisque qu'une coronaropathie est fréquente et pourrait ne pas être reconnue chez les patients recevant MYLAN-

SOTALOL, l'interruption abrupte chez les patients souffrant d'arythmies pourrait démasquer une insuffisance coronaire latente.

Anaphylaxie : Lorsqu'ils prennent des bêtabloquants, les patients avec des antécédents de réactions anaphylactiques à une variété d'allergènes pourraient avoir une réaction plus sévère lors de contacts répétés, soit accidentels, diagnostiques ou thérapeutiques.

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez des patients sous bêtabloquants. Chez ces patients, la réaction peut être plus sévère en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes de changement des fluides. Une épinéphrine devrait être administrée avec prudence puisque ses effets peuvent différer des effets habituels pour le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, des doses plus importantes pourraient s'avérer nécessaires pour surmonter le bronchospasme, tandis que, d'autre part, ces doses peuvent être associées à une stimulation adrénergique alpha excessive avec hypertension consécutive, bradycardie réflexe et bloc cardiaque et potentialisation possible du bronchospasme. Des alternatives à l'utilisation de larges doses d'épinéphrine incluent un traitement de soutien vigoureux, tels que les fluides et l'utilisation d'agonistes bêta, y compris la salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour surmonter le bronchospasme et la norépinéphrine pour surmonter l'hypotension.

Bronchospasme non-allergique (p.ex., bronchite chronique et emphysème) : LES PATIENTS SOUFFRANT DE MALADIES BRONCHOSPASTIQUES NE DEVRAIENT PAS, DE

FAÇON GÉNÉRALE, RECEVOIR DES BÊTABLOQUANTS. Il serait prudent, si on doit administrer MYLAN-SOTALOL, d'utiliser la plus petite dose efficace pour que l'inhibition de la bronchodilatation produite par la stimulation par catécholamines endogènes ou exogènes des récepteurs bêta2 puisse être minimisée.

Maladie du sinus : MYLAN-SOTALOL devrait n'être utilisée qu'avec extrême prudence chez les patients atteints de maladie du sinus associée avec des arythmies symptomatiques, car il peut causer une bradycardie sinusale, des pauses sinusales ou un arrêt sinusal.

Éruptions cutanées et syndrome oculomucocutané : Diverses éruptions cutanées et un xérosis conjonctival ont été signalés avec les bêtabloquants, y compris le chlorhydrate de sotalol. Un syndrome grave (syndrome oculomucocutané) dont les signes incluent conjonctivite sèche et éruption psoriasiforme, otites, et une sérosité sclérosante est survenue avec l'utilisation chronique d'un bloqueur α 1-adrénérique (le practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le chlorhydrate de sotalol. Les médecins devraient, cependant, être avisés de la possibilité de telles réactions et devraient abandonner le traitement si elles se présentent.

Thyrotoxicose : Chez les patients atteints de thyrotoxicose, MYLAN-SOTALOL pourrait masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie ou ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. Les patients soupçonnés de développer une thyrotoxicose devraient être soigneusement pris en charge afin d'éviter un retrait abrupt de MYLAN-SOTALOL qui

pourrait être suivi par une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale : On doit effectuer des contrôles de la fonction rénale à intervalle approprié. On doit faire preuve de prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance de la fonction rénale puisque MYLAN-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) est éliminé principalement via les reins par filtration glomérulaire et, dans une moindre mesure, par la sécrétion tubulaire. Il y a un rapport direct entre la fonction rénale, telle que mesurée par la créatinine sérique ou par la clairance de la créatinine, et le taux d'élimination du chlorhydrate de sotalol. Les directives posologiques dans les cas d'insuffisance rénale se retrouvent sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Diabète : MYLAN-SOTALOL devrait être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'hypoglycémie spontanée ou aux patients atteints de diabète (surtout le diabète instable) recevant de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les bêtabloquants pourraient masquer les signes et symptômes prémonitoires d'une hypoglycémie aiguë; p. ex. tachycardie.

Anesthésie : Il n'est pas conseillé d'interrompre les bêtabloquants avant la chirurgie chez la majorité des patients. Cependant, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise MYLAN-SOTALOL avec des anesthésiants pouvant avoir un effet dépresseur sur le myocarde. Si une dominance vagale se produit, on peut la corriger avec de l'atropine (1 à 2 mg i.v.).

Certains patients recevant des bêtabloquants ont été sujets à l'hypotension sévère chronique pendant l'anesthésie. On a également signalé une difficulté à repartir le cœur et à maintenir un rythme cardiaque constant.

Dans le cas d'une chirurgie urgente, puisque le sotalol est un antagoniste compétitif des récepteurs bêta adrénergiques, ses effets peuvent être inversés, si nécessaire, par l'administration de doses suffisantes d'agonistes, tels que l'isoprotérénol ou la noradrénaline.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes. La preuve a été faite que le chlorhydrate de sotalol traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le liquide amniotique. On a signalé un poids sous la normale à la naissance avec le chlorhydrate de sotalol. Or, on ne doit pas administrer MYLAN-SOTALOL aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques potentiels.

Mères qui allaitent : On a signalé la présence du sotalol dans le lait maternel humain. En raison de la possibilité de réactions indésirables attribuables à MYLAN-SOTALOL chez le nourrisson, on doit décider si on interrompt l'allaitement ou si on interrompt le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de sotalol n'ont pas été établies chez les enfants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anti-arythmiques : Les anti-arythmiques de classe Ia, tels que la disopyramide, la quinidine et la procainamide, et les médicaments de classe III (p.ex. l'amiodarone) ne sont pas recommandés en association avec MYLAN-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) en raison de leur potentiel à prolonger l'hyporéactivité (voir MISES EN GARDE). L'expérience portant sur l'utilisation concomitante des anti-arythmiques de classe Ib ou Ic est très restreinte. Des effets additifs de classe II pourraient également être anticipés si un autre bêtabloquant était administré en association avec MYLAN-SOTALOL.

Médicaments qui prolongent l'intervalle QT : On doit également faire preuve d'extrême prudence si on administre MYLAN-SOTALOL en même temps que d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, tels que les anti-arythmiques de classe I et III, les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, la terféndine, l'astémizole, l'érythromycine, le lithium et les régimes aux protéines liquides.

Digoxine : Le chlorhydrate de sotalol, qu'il soit administré en dose unique ou en doses multiples, n'affecte pas les taux sériques de digoxine de façon significative. Les événements pro-arythmiques étaient plus fréquents chez les patients traités par chlorhydrate de sotalol en association avec la digoxine. On ne peut déterminer si ceci représente une interaction ou simplement en relation avec la présence d'insuffisance cardiaque congestive, un facteur de risque connu de pro-arythmie chez les patients recevant de la digoxine.

Antagonistes du calcium : On doit administrer MYLAN-SOTALOL avec prudence en association avec les antagonistes du calcium, en raison de la possibilité de défaillance synergétique de la conduction auriculo-ventriculaire et de la fonction ventriculaire. De plus, l'utilisation concomitante de ces médicaments peut donner lieu à des effets additifs sur la tension artérielle, entraînant possiblement une hypotension.

Médicaments qui diminuent la quantité de catécholamines: L'utilisation concomitante de médicaments qui diminuent la quantité de catécholamines, comme la réserpine et la guanéthidine, et d'un bêtabloquant peut produire une diminution excessive du tonus sympathique. Les patients traités par MYLAN-SOTALOL, ainsi que par un médicament qui diminue la quantité de catécholamines devraient donc être suivis de près pour déceler tout signe d'hypotension et/ou de bradycardie marquée pouvant entraîner une syncope.

Insuline et hypoglycémifiants oraux : Une hypoglycémie et une hyperglycémie peuvent survenir et la posologie de l'antidiabétique devrait être ajustée en conséquence (voir PRÉCAUTIONS, Diabète).

Clonidine : Les bêtabloquants peuvent potentialiser l'hypertension de rebond parfois observée suite à l'abandon de la clonidine; par conséquent, le bêtabloquant devrait être interrompu plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine.

Stimulants des récepteurs bêta-2: Les agonistes des bêtas comme le salbutamol, la terbutaline et l'isoprénaline pourraient nécessiter une augmentation de la dose si administrés en concomitance avec MYLAN-SOTALOL.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Au cours des études précédant la commercialisation, 3 186 patients souffrant d'arythmies cardiaques (dont 1 363 avec une tachycardie ventriculaire soutenue) ont reçu du chlorhydrate de sotalol par voie orale, et 2 451 d'entre eux ont reçu le médicament pendant au moins deux semaines. Les effets indésirables les plus importants sont les torsades de pointes et les autres nouvelles arythmies ventriculaires graves (voir MISES EN GARDE) survenant à des fréquences de près de 4 % et de 1 %, respectivement, parmi la population TV/FV. En tout, l'abandon en raison d'effets secondaires inacceptables s'est avérée nécessaire chez 17 % de tous les patients participant aux essais cliniques et chez 13 % des patients traités pendant au moins deux semaines. Les réactions indésirables les plus fréquemment associées à l'abandon du traitement par le chlorhydrate de sotalol étaient les suivantes : fatigue 4 %, bradycardie (< 50 bpm) 3 %, dyspnée 3 %, pro-arythmie 3 %, asthénie 2 %, et étourdissements 2 %.

On a, à l'occasion, signalé l'élévation du taux sérique d'enzymes hépatiques pendant le traitement par le chlorhydrate de sotalol, mais aucune relation de cause à effet n'a encore été établie.

Un cas de neuropathie périphérique qui s'est résorbée lorsque le chlorhydrate de sotalol a été interrompu et est réapparue quand le patient a repris le médicament a été signalé lors d'une étude de tolérance portant sur les premières doses. Des taux accrus de glycémie et des besoins plus importants en insuline peuvent se manifester chez les diabétiques.

Le tableau suivant liste les événements indésirables les plus fréquents (incidence de 2 % ou plus), en fonction de la posologie, mais sans égard à la relation avec le traitement et au pourcentage de patients ayant abandonné le traitement en raison de l'événement, tels que recueillis auprès des essais cliniques impliquant 1 292 patients souffrant de TV/FV soutenue.

Systèmes et appareils de l'organisme	160 mg (N=832)	240 mg (n=263)	320 mg (n=835)	480 mg (n=459)	640 mg (n=324)	Toute dose* (n=1292)	Abandons % patients (n=1292)
<u>Organisme dans son ensemble</u>							
Infection	1	2	2	2	3	4	< 1
Fièvre	1	2	3	2	2	4	< 1
Douleur localisée	1	1	2	2	2	3	< 1
<u>Système cardiovasculaire</u>							
Dyspnée	5	8	11	15	15	21	2
Bradycardie	8	8	9	7	5	16	2
Douleur thoracique	4	3	10	10	14	16	< 1
Palpitations	3	3	8	9	12	14	< 1
Œdème	2	2	5	3	5	8	1
ECG anormal	4	2	4	2	2	7	1
Hypotension	3	4	3	2	3	6	2
Pro-arythmie	< 1	< 1	2	4	5	5	3
Syncope	1	1	3	2	5	5	1
Insuffisance cardiaque	2	3	2	2	2	5	1
Pré-syncope	1	2	2	4	3	4	< 1
Troubles vasculaires périphériques	1	2	1	1	2	3	< 1
Troubles cardiovasculaires	1	< 1	2	2	2	3	< 1
Vasodilatation	1	< 1	1	2	1	3	< 1
Décharge d'un dispositif de défibrillation implantable	< 1	2	2	2	2	3	< 1
Hypertension	< 1	1	1	1	2	2	< 1
<u>Système nerveux</u>							
Fatigue	5	8	12	12	13	20	2
Étourdissements	7	6	11	11	14	20	1
Asthénie	4	5	7	8	10	13	1
Tête légère	4	3	6	6	9	12	1
Mal de tête	3	2	4	4	4	8	< 1
Troubles du sommeil	1	1	5	5	6	8	< 1
Transpiration	1	2	3	4	5	6	< 1
Conscience altérée	2	3	1	2	3	4	< 1
Dépression	1	2	2	2	3	4	< 1
Paresthésie	1	1	2	3	2	4	< 1
Anxiété	2	2	2	3	2	4	< 1
Changement d'humeur	< 1	< 1	1	3	2	3	< 1
Trouble de l'appétit	1	2	2	1	3	3	< 1
AVC	< 1	< 1	1	1	< 1	1	< 1
<u>Système digestif</u>							
Nausée / vomissements	5	4	4	6	6	10	1
Diarrhée	2	3	3	3	5	7	< 1
Dyspepsie	2	3	3	3	3	6	< 1
Douleur abdominale	< 1	< 1	2	2	2	3	< 1
Troubles du colon	2	1	1	< 1	2	3	< 1
Flatulence	1	< 1	1	1	2	2	< 1
<u>Système respiratoire</u>							
Troubles pulmonaires	3	3	5	3	4	8	< 1
Problèmes des voies	1	1	3	4	3	5	< 1

Systèmes et appareils de l'organisme	160 mg (N=832)	240 mg (n=263)	320 mg (n=835)	480 mg (n=459)	640 mg (n=324)	Toute dose* (n=1292)	Abandons % patients (n=1292)
respiratoires supérieures							
Asthme	1	< 1	1	1	1	2	< 1
<u>Système urogénital</u>							
Trouble génito-urinaire	1	0	1	1	2	3	< 1
Dysfonction sexuelle	< 1	1	1	1	3	2	< 1
<u>Système métabolique</u>							
Valeurs labo anormales	1	2	3	2	1	4	< 1
Changement de poids	1	1	1	< 1	2	2	< 1
<u>Appareil locomoteur</u>							
Douleur dans les extrémités	2	2	4	5	3	7	< 1
Douleur au dos	1	< 1	2	2	2	3	< 1
<u>Peau et annexes</u>							
Éruption cutanée	2	3	2	3	4	5	< 1
<u>Hématologie</u>							
Saignement	1	< 1	1	< 1	2	2	< 1
<u>Système sensoriel</u>							
Troubles oculaires	1	1	2	4	5	5	< 1

* Puisque les patients sont comptés au fur et à mesure que les différentes doses sont analysées, la colonne « Toute dose » ne peut être déterminée en additionnant les colonnes de doses.

EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

L'expérience de commercialisation du chlorhydrate de sotalol présente un profil d'événements indésirables semblable à celui décrit ci-haut provenant des essais cliniques. Les rapports volontaires depuis l'introduction incluent de rares cas (moins d'un cas sur 10 000 patients) de : labilité émotionnelle, légère obnubilation de la conscience, incoordination, vertiges, paralysie, thrombocytopénie, éosinophilie, leucopénie, réaction photosensibles, fièvre, œdème pulmonaire, hyperlipidémie, myalgie, prurit, alopecie réversible.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec d'autres bêtabloquants.

Système nerveux central : Dépression mentale réversible progressant vers une catatonie; et syndrome réversible aigu caractérisé par une désorientation du temps et de l'espace, une perte de mémoire à court terme et une performance réduite lors de l'examen neuro-psychométrique.

Allergiques : Fièvre, associée de malaise général et de mal de gorge, laryngospasmes; détresse respiratoire.

Hématologique : Agranulocytose; purpura thrombocytopénique ou non-thrombocytopénique.

Gastro-intestinaux : Thrombose artérielle mésentérique; colite ischémique.

Autres : Maladie de La Peyronie, phénomène de Raynaud.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage par chlorhydrate de sotalol, qu'il soit intentionnel ou accidentel, a rarement entraîné la mort. Les signes les plus susceptibles de se manifester sont : bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie. Dans les cas de surdosage massif intentionnel (2-16 grammes) par le chlorhydrate de sotalol, les résultats cliniques suivants ont été observés : hypotension, bradycardie, prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, et complexes ventriculaires prématurés. Si une surdose survient, le traitement par MYLAN-SOTALOL devrait être interrompu. Une surveillance étroite de l'électrocardiogramme chez les patients soupçonnés d'intoxication est

essentielle. En raison de l'absence de liaison avec les protéines, l'hémodialyse est utile pour réduire les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de sotalol. Les patients devraient être sous étroite surveillance jusqu'à ce que les intervalles QT_c soient normalisés.

Tous les efforts doivent être faits pour corriger, sans tarder, tout déséquilibre métabolique ou électrolytique qui pourrait contribuer à l'initiation d'arythmies ventriculaires (voir MISES EN GARDE).

Si nécessaire, les mesures thérapeutiques suivantes sont suggérées :

1. Bradycardie : atropine, un autre anticholinergique, un bêtabloquant ou stimulation cardiaque transveineuse.
2. Bloc cardiaque (deuxième et troisième degré) : Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
3. Insuffisance cardiaque congestive : traitement classique.
4. Hypotension : (dépendamment des facteurs associés) L'épinéphrine plutôt que l'isoprotérénol ou la norépinéphrine peut être utile, en plus de l'atropine et la digitale (voir PRÉCAUTIONS).
5. Bronchospasme : Stimulants des récepteurs bêta-2 en aérosol ou aminophylline.
6. Hypoglycémie : Glucose intraveineux.
7. Torsades de pointes: Épinéphrine, sulfate de magnésium, stimulation cardiaque transveineuse, cardioversion électrique.

On doit se rappeler que MYLAN-SOTALOL est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et, par conséquent, on peut s'attendre à ce que de fortes doses d'isoprotérénol renversent plusieurs des effets d'une dose excessive de MYLAN-SOTALOL. Cependant, les complications d'un surplus d'isoprotérénol ne doivent pas être négligées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

MYLAN-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol), lorsqu'utilisé pour le traitement d'arythmies ventriculaires documentées menaçant le pronostic vital, devrait être instauré et la dose ajustée dans un cadre hospitalier doté des aménagements nécessaires à la surveillance et à l'évaluation de la fréquence cardiaque (voir INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES). MYLAN-SOTALOL devrait être administré uniquement après une évaluation clinique appropriée et la posologie de MYLAN-SOTALOL doit être individualisée selon la réponse thérapeutique et la tolérance du patient. L'utilité du contrôle des taux plasmatiques pour l'optimisation du traitement n'a pas été établie. Les événements pro-arythmiques peuvent se manifester à chaque augmentation de la dose et non uniquement lors de l'instauration du traitement.

La posologie de MYLAN-SOTALOL devrait être ajustée graduellement, avec un intervalle de 2 à 3 jours entre chaque augmentation de la dose, afin d'atteindre les concentrations d'état d'équilibre et permettre le contrôle des intervalles QT. L'évaluation des ajustements de doses évitera l'utilisation de doses plus élevées que nécessaire pour contrôler l'arythmie. La dose initiale recommandée est de 80 mg deux fois par jour. Si nécessaire, cette dose peut être augmentée, après une évaluation appropriée, à 240 ou 320 mg/jour. Chez la plupart des patients,

on obtient une réponse thérapeutique avec une posologie quotidienne totale se situant entre 160 et 320 mg/jour, administrés en deux doses fractionnées. Certains patients aux prises avec des arythmies réfractaires menaçant le pronostic vital peuvent devoir recourir à des doses pouvant atteindre de 480 à 640 mg/jour; cependant, ces doses ne doivent être prescrites que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques accrus d'effets indésirables, en particulier, les pro-arythmies. En raison de la longue demi-vie d'élimination du chlorhydrate de sotalol, une posologie impliquant plus que deux prises par jour n'est généralement pas nécessaire.

Les patients victimes d'une bradycardie ou d'une hypotension lors de l'administration initiale de MYLAN-SOTALOL devraient interrompre le traitement; MYLAN-SOTALOL pourra être introduit à nouveau à raison d'une dose moins élevée. Une réduction posologique peut également être à conseiller pour alléger les symptômes de faiblesse et d'étourdissements dans les cas où la tension artérielle demeure basse après plus d'un mois de traitement.

Insuffisance rénale

Parce que le sotalol est excrété principalement dans l'urine et que sa demi-vie d'élimination est prolongée chez les insuffisants rénaux, une période posologique plus longue est nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre. L'intervalle posologique de MYLAN-SOTALOL devrait être modifié lorsque la clairance de la créatinine est de < 60 mL/min, tel que démontré dans le tableau suivant :

Clairance de la créatinine (mL/min)	Intervalle posologique (heures)
> 60	12
30 - 60	24
10 - 30	36 - 48
< 10	La dose devrait être individualisée

Les augmentations posologiques chez les insuffisants rénaux ne devraient être entamées que lorsqu'au moins 5 ou 6 doses ont été administrées à intervalles appropriés.

Passage de MYLAN-SOTALOL vers un autre médicament, ou vice-versa

En se basant sur des considérations théoriques plutôt que des données expérimentales, la suggestion suivante s'impose : lorsqu'un patient passe d'un autre anti-arythmique à MYLAN-SOTALOL ou de MYLAN-SOTALOL à un autre anti-arythmique, on doit laisser passer au moins 3 à 4 demi-vies du médicament interrompu avant d'instaurer le médicament substitut à la posologie habituelle. Chez les patients où le retrait d'un anti-arythmique antérieur pourrait générer des arythmies menaçant le pronostic vital, le médecin devrait envisager d'hospitaliser le patient.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

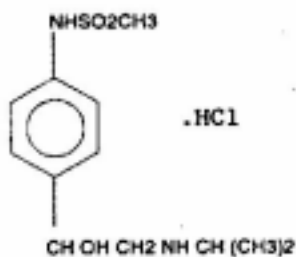
I. SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : chlorhydrate de sotalol

Nom chimique : d,l-N-[4-[-1-hydroxy-2-[1-méthyléthyl)amino]éthyl]phényl]méthane-sulfonamide, monochlorhydrate de

Formule empirique : $C_{12}H_{20}N_2O_3S.HCl$

Formule développée :



Poids moléculaire : 308,83

Description : Le sotalol est un solide cristallin blanc qui fond à 209-210°C. Il est librement soluble dans l'eau (avec un pH d'environ 5,3), le propylèneglycol, et l'éthanol, mais n'est que légèrement soluble dans le chloroforme.

II. COMPOSITION Chaque comprimé bleu en forme de capsule contient 80 ou 160 mg de chlorhydrate de sotalol et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, acide stéarique, AD&C bleu N° 2, lactose, stéarate de magnésium et dioxyde de silice colloïdal.

III. CONSERVATION Conserver à température ambiante (15-30°C).

FORMES POSOLOGIQUES ET DISPONIBILITÉ

Les comprimés MYLAN-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) sont des comprimés bleus, en forme de capsule, et portent l'inscription « G » sur une face et « S » ligne de sécabilité « 80 » ou « 160 » sur l'autre face.

Les comprimés MYLAN-SOTALOL sont disponibles en flacons de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

In vitro, le chlorhydrate de sotalol a antagonisé les effets chronotropes et inotropes de l'isoprotérénol sur une oreillette isolée à battements spontanés et un cœur de chat isolé perfusé, ainsi que l'action relaxante de l'isoprotérénol sur les contractions spontanées du rat diœstrus de l'utérus du rat, le tonus intrinsèque et les spasmes induits par histamine du cobaye.

Chez les chiens anesthésiés, le chlorhydrate de sotalol administré par voie intraveineuse avait un effet inotrope et chronotrope négatif.

Le chlorhydrate de sotalol a complètement bloqué les changements de la fréquence cardiaque, le débit cardiaque, le travail du ventricule gauche et la résistance périphérique totale induite par l'isoprotérénol et avait des effets réducteurs sur la respiration, la tension artérielle et la fréquence cardiaque semblables au propranolol.

Le chlorhydrate de sotalol a réduit le taux de mortalité chez les chiens avec ligature de l'artère coronarienne, qu'on croyait attribuable au blocage bêta, neutralisé les arythmies induites par l'actinine, la ligature de l'artère coronarienne et l'épinéphrine, neutralisé le flutter atrial et restauré le rythme sinusal normal.

Il n'y a aucune modification de l'ECG, sauf pour une prolongation mineure de l'intervalle PR. Le chlorhydrate de sotalol inhibera la tachycardie induite par l'isoprotérénol et la tachycardie liée à l'exercice. Chez les patients recevant un cathétérisme cardiaque droit ou gauche, le médicament a produit une réduction significative de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, mais le volume d'éjection systolique demeurait inchangé. Les pressions systémiques artérielles et pulmonaires n'étaient pas altérées de façon significative, mais les indices de la fonction myocardique ont été réduits. Neuf patients atteints d'angine de poitrine, examinés à une vitesse constante de tapis roulant, ont démontré une augmentation du temps d'exercice de 80 à 165 secondes après l'administration intraveineuse de 0,5 mg/kg de chlorhydrate de sotalol.

Le chlorhydrate de sotalol n'a eu aucun effet anesthésique local sur l'œil de lapin ou la peau de cobaye à des concentrations s'étalant de 0,1 à 6,4 %. L'injection intraveineuse du chlorhydrate de sotalol chez les chiens anesthésiés a causé une réduction du débit sanguin pulmonaire, une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et une interférence à l'augmentation du débit pulmonaire en réponse à l'isoprotérénol, l'anoxie et la stimulation électrique du nerf sympathique thoracique.

Chez 13 patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive, l'administration de chlorhydrate de sotalol a provoqué une augmentation significative de la résistance des voies respiratoires et une réduction de la capacité vitale forcée (FEV). Le sotalol ne modifie pas la pression intraoculaire.

TOXICOLOGIE

Aiguë

Espèce	Sexe	Nombre d'animaux	Route d'administration	DL ₅₀ mg/kg	# de décès
Souris	M	50	Orale	2600	15
	M	130	IP	670	36
	M	40	IV	645 174	19
Rats	M	90	Orale	3450	13
	M	30	IP	680	-
Lapins	M & F	12	Orale	1000	6
	M & F	12	IV	78	3
Chiens	M & F	6	Orale	50*	-
	M & F	18	IP	330	4
	M & F	24	IV	240	5

*Les vomissements se sont manifestés aux doses de 100 et 200 mg/kg; La DL₅₀ n'a pu être déterminée.

Les signes de toxicité étaient : ataxie, respiration difficile, perte du réflexe de redressement, dépression, hypoactivité, mouvements respiratoires déclenchés par l'asphyxie, convulsions.

Les signes suivants ont également été signalés chez certaines espèces : ptose, profondeur respiratoire accrue, réaction « Straub's tail », tremblements de la tête et du corps, vomissements, bradycardie, cyanose, membrane nictitante relaxe, larmoiement modéré, selles aqueuses, faibles battements de cœur, salivation excessive, tremblements grossiers et horripilation.

Chronique

Espèce	Sexe	Route d'administration	Régime posologique	Durée de l'étude	Signes de toxicité
Souris	F	Orale	500 mg/kg/jour	6 mois	Aucun
Rats	M & F	Orale	0, 50, 250, 1250 mg/kg/jour	1 an	ataxie, dépression, efficacité alimentaire et croissance légèrement réduites, augmentation du poids de la rate
Rats	M & F	Orale	0, 75, 275, 975 ou 1000 mg/kg/jour	1 an	Réduction du gain pondéral (liée à la dose), augmentation des dimensions du cœur des rats mâles et métaplasie cartilagineuse dans des sections du cœur
Chiens	M & F	Orale	0, 5, 15, 45, 60 ou 70 mg/kg/jour	1 an	Réductions de la fréquence cardiaque (liées à la dose)

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

L'administration orale de chlorhydrate de sotalol à raison de 500 mg/kg/jour aux jours 3, 5, 7 ou 8, 10 et 12 de la gestation chez les souris gravides et de 100 mg/kg au jour 6 à 16 chez des lapines gravides n'ont eu aucun effet sur l'incidence des grossesses réussies, l'ampleur des portées, l'incidence des mort-nés, le poids des nouveau-nés, la croissance 'de nouveau-nés à souriceaux nouvellement sevrés' et la survie post-natale.

Des rats mâles ayant reçu 20 ou 142 mg/kg de chlorhydrate de sotalol pendant 70 semaines ont exhibé aucune réduction de leur performance reproductive attribuable au médicament.

L'administration orale de 1000 mg/kg à des rats mâles et femelles avant l'accouplement n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des rates, ni sur la survie postnatale ou sur le développement de la progéniture. Les rates traitées ont eu moins de ratons par portée que les rates témoins. On n'a observé aucun signe tératogène.

L'administration continue de chlorhydrate de sotalol à des rates gravides (20, 140 ou 1000 mg/kg) et à des lapines gravides (100, 150 ou 225 mg/kg) pendant la période critique de l'organogénèse pour chacune des espèces n'a eu aucun effet tératogène ou embryotoxique sur leur progéniture. Chez les rats, 1000 mg/kg/jour de chlorhydrate de sotalol ont augmenté le nombre de résorptions précoces, tandis qu'à 14 fois la dose maximale, aucune augmentation de résorptions précoces n'a été notée.

TESTS ONCOGÈNES

Le chlorhydrate de sotalol, administré par voie orale à des souris à raison de 0, 100, 300 ou 600 mg/kg/jour pour une période de 18 mois dans deux études différentes, n'a pas démontré de différences statistiques pour ce qui est de la totalité des tumeurs ou des tumeurs spécifiques lorsque comparées aux groupes témoins.

Le chlorhydrate de sotalol, administré par voie orale à des rats à des doses de 0, 137, ou 275 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois n'a pas démontré de différences statistiques pour ce qui est de l'incidence des néoplasmes, lorsque comparées aux groupes témoins.

RÉFÉRENCES

1. Antilla M., Arstila A., Pfeffer M., Tikkanen R., Vallinkoski V., Sundquist H. Human Pharmacokinetics of Sotalol. *Acta. Pharmacol. & Toxicol.*, 39:118-128, 1976.
2. Aviado D.M., Folle L.E., Pisanty J: The Influence of a New Adrenergic Beta Receptor (MJ 1999) Blocking Drug on the Pulmonary Circulation. *Arch Int. Pharmacodyn.*, 168 (2): 323-338, 1967.
3. Bennett J.M., Gourassas J. and Konstantinides S. Torsades de pointes induced by sotalol and hypokalaemia. *S.A.M.J.*, 68:591-2, 1985.
4. Bergamaschi M., Shanks R.G., Caravaggi A.M., Mandelli V. A Comparison of the Cardiovascular Actions of Four Adrenergic Beta-Receptor Blocking Agents in Resting, Conscious Dogs. *Amer. Heart. J.*, 82 (3):338-351, September 1971.
5. Bristol Laboratories of Canada, Montreal, Canada. Product Monograph SOTACOR® (Chlorhydrate de sotalol). April 1994.
6. ESVEM Trial Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring for Selection of Antiarrhythmic Therapy of Ventricular Tachyarrhythmias. *Circulation* 79:1354-1360, 1989.
7. Floyd W.L. The effect of sotalol on maximal exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Intern. Symposium, Rome, Italy.* I63-I68, May 1974.
8. Mylan Pharmaceuticals ULC. A Two-Way, Single-Dose, Fasting Bioavailability Study of Sotalol Hcl 240 mg Tablets in Normal, Healthy, Non-smoking Male Volunteers. Data on file at Mylan Pharmaceuticals ULC, 85 Advance Road, Etobicoke, Ontario, 1995.
9. Lawrie T.D.V., Hutton I., Lorimer A.R., Hillis S. Haemodynamic Effects of Sotalol. *Excerpta Medica*: I35-I40, 1974.
10. Lish P.M., Weikel J.H., Dungan K.W. Pharmacological and Toxicological Properties of Two New Adrenergic Receptor Antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149 (2):161-173, 1965.
11. Martindale The Extra Pharmacopoeia 30th edition. 640-641, 1993.

12. McDevitt D.G., Brown H.C., Carruthers S.G., Shanks R.G. Influence of Intrinsic Sympathomimetic Activity and Cardioselectivity of Beta-Adrenoceptor Blockade. *Clin. Pharm. & Ther.* 21 (3):556-566.
13. Puri P.S., Bing R.J. Effects of Myocardial Contractility, Hemodynamics and Cardiac Metabolism of a New Beta-Adrenergic Blocking Drug, Sotalol. *Dis. Chest*, 56:235-239, March 1969.
14. Rice A.J., Ferguson R.K., Delle M.S., Willson W.R. Comparative Beta-Blocking Activities and Effects on Sodium Excretion of Sotalol and Propranolol. *Clin. Pharm. & Ther.* 11 (4):567-573, 1970.
15. Singh B.N., Deedwania P., Nademanee K., Ward A., Sorkin E. Sotalol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs* 34:311-349, 1987.
16. Stanton H.C., Kirchgessner T., Parmenter K. Cardiovascular Pharmacology of Two New β -Adrenergic Receptor Antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149 (2): 174-182, 1965.
17. United States Pharmacopoeia Dispensing Information 11th edition, (1A): 608-625, 1990.
18. Vancrombreucg J.D., Etien J.L. Effects of Sotalol on the Pulmonary Function of Cardiac and Pulmonary Patients. Intern. Symposium, Rome, Italy. V33-V37.
19. Weikel J.H., Kelly W.A. Tumorigenicity assays of chlorhydrate de sotalol in rats and mice. *J. Clin. Pharm.* 591-604, 1979.